

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Zanubrutinib (Brukinsa[®])

BeiGene Netherlands B.V.

Modul 4 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht
vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	81
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	88

4.3.1.3.3	Morbidität: Gesamtansprechen – RCT.....	92
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT	95
4.3.1.3.5	Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT	101
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – RCT	109
4.3.1.3.7	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	117
4.3.1.3.7.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate	119
4.3.1.3.7.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	123
4.3.1.3.7.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %.....	129
4.3.1.3.7.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %	132
4.3.1.3.7.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	134
4.3.1.3.7.6	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	141
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT.....	143
4.3.1.3.8.1	Geschlecht	168
4.3.1.3.8.2	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).....	172
4.3.1.3.8.3	Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre).....	174
4.3.1.3.8.4	Geografische Region	176
4.3.1.3.8.5	Abstammung.....	180
4.3.1.3.8.6	Binet-Stadium zur Baseline	181
4.3.1.3.8.7	Krebsart	182
4.3.1.3.8.8	ECOG-PS.....	183
4.3.1.3.8.9	Bulky-Disease (LDi ≥ 5 cm)	185
4.3.1.3.8.10	Bulky-Disease (LDi ≥ 10 cm)	187
4.3.1.3.8.11	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline	188
4.3.1.3.8.12	Zytopenie zur Baseline	191
4.3.1.3.8.13	Del(11q).....	193
4.3.1.3.8.14	Del(13q).....	194
4.3.1.3.8.15	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien).....	196
4.3.1.3.8.16	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien).....	197
4.3.1.3.8.17	Trisomie 12.....	198
4.3.1.3.8.18	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline.....	203
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	204
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	205
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	205
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	205
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	205
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	206
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	208
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	208
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	208
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	209
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	210

4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	210
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	211
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	211
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	211
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	212
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	212
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	212
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	213
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	213
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	214
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	214
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	216
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	229
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	230
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	230
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	230
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	230
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	231
4.6	Referenzliste.....	233
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	237
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	241
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	243
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	245
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	264
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	286
	Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie SEQUOIA.....	305

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren (Kohorte 1) – RCT Studie SEQUOIA.....	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ...	31
Tabelle 4-3: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS	43
Tabelle 4-4: Subgruppenanalysen der Studie SEQUOIA	57
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kohorte 1) – Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren	71
Tabelle 4-13: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren	76
Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren	77
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Endpunkt OS	84
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-19: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	86

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt PFS	88
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-22: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	90
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtansprechen – RCT.....	92
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren..	93
Tabelle 4-26: Operationalisierung von EQ-5D VAS – RCT	95
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	97
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	98
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	99
Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT	101
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	104
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	106
Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – RCT.....	109
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	111

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	112
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	114
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – RCT	117
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	119
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	123
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	129
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	132
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad \geq 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	137
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	139
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	141
Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1/2).....	145
Tabelle 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2/2).....	146
Tabelle 4-53:Nicht dargestellte Subgruppenanalysen der Studie SEQUOIA – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	147
Tabelle 4-54: Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SEQUOIA – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren (Tabelle 1/2).....	148

Tabelle 4-55: Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SEQUOIA – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren (Tabelle 2/2).....	157
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	168
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	170
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	172
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	174
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	176
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	178
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	183
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky-Disease (LDi ≥ 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	185
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Erhöhte LDH-Werte zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	188
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Erhöhte LDH-Werte zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren.....	189

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Zytopenie zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	191
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „del(11q)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	193
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „del(13q)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	194
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Trisomie 12“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	198
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Trisomie 12“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	200
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren	203
Tabelle 4-72: Liste der eingeschlossenen Studien	204
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	206
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	207
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	207
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	207
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	209
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	210
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	210
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	212
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	213

Tabelle 4-84: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren – RCT Studie SEQUOIA	217
Tabelle 4-85: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Zanubrutinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL (Kohorte 2).....	226
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	229
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SEQUOIA (BGB-3111-304; NCT03336333)	264
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SEQUOIA (Kohorte 1)	287

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie BGB-3111-304 (SEQUOIA; Datenschnitt: 07.05.2021).....	284
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie BGB-3111-304 (SEQUOIA; Datenschnitt: 07.03.2022).....	285

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
β	Beta
°C	Grad Celsius
°F	Grad Fahrenheit
µl	Mikroliter
Abs.	Absatz
ALT/sGPT	Alanin-Aminotransferase/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilen-Zahl)
AST/sGOT	Aspartataminotransferase/ Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
AUC	Area Under the Curve
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CD	Cluster of Differentiation
CIRS	Critical Incident Reporting System (Berichterstattungssystem zur Meldung von kritischen Ereignissen)
CL/F	Clearance der Studienmedikation aus dem Plasma
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRi	Complete Response with Incomplete Bone Marrow Recovery (Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarks Erholung)

Abkürzung	Bedeutung
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP	Cytochrom P450
d. h.	Das heißt
del(11q)	Deletionen im langen Arm des Chromosoms 11
del(13q)	Deletionen im langen Arm des Chromosoms 13
del(17p)	Deletionen im kurzen Arm des Chromosoms 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DoR	Duration of Response (Ansprechdauer)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EDC	Electronic Data Capture
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
etc.	Et cetera
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (Studienregister der europäischen Union)
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
g	Gramm

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
HBcAb	Hepatitis B Core Antikörper (Hepatitis B Kernprotein-Antikörper)
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
ICR	Independent Central Review (unabhängige Prüfungskommission)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (internationales Metaregister klinischer Studien)
IGHV	Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette)
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology (interaktive Sprachdialogtechnologie)
ITT	Intention to treat
IU	International Units (internationale Einheiten)
iwCLL	International Workshop Group on CLL (internationale CLL-Arbeitsgruppe)
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LDi	Longest Diameter (längster Durchmesser)
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
Min	Minimum
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Model für wiederholte Messungen)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
N	Anzahl an Patienten (in der Analyse)
n. a.	Nicht aufgeführt (die jeweilige Subgruppe umfasste < 10 Patienten (binäre Analyse) oder < 10 Ereignisse (Ereigniszeitanalyse))
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p. o.	Per os (lat.: oral)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PR-L	Partial Response with Treatment-Induced Lymphocytosis (partiellles Ansprechen mit Lymphozytose)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtete Ergebnisse)
PT	Preferred Terms (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]

Abkürzung	Bedeutung
p-Wert	Probabilitas-Wert (Wahrscheinlichkeitswert)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
rr	Rezidiert/refraktär
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emerged Adverse Event (therapiebedingte unerwünschte Ereignisse)
TLS	Tumorlysesyndrom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung [des Gemeinsamen Bundesausschusses]
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) für das Teilanwendungsgebiet der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL. Ergänzend werden im Abschnitt 4.4.2 die Daten der Kohorte 2 aus der Studie SEQUOIA dargestellt. Diese Kohorte umfasst Patienten mit Deletionen im kurzen Arm des Chromosoms 17 (del(17p)).

Datenquellen

Es erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche entsprechend den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Zur Identifikation relevanter Studien wurden das Studienregister clinicaltrials.gov, das Studienregister der europäischen Union (European Union Clinical Trials Register, EU-CTR), das Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (internationales Metaregister klinischer Studien, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ICTRP), das Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Es erfolgte eine Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT). Im vorliegenden Modul 4A werden Daten der Studie SEQUOIA präsentiert.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
- Gesamtansprechen
- European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Zanubrutinib im vorliegenden Teilanwendungsgebiet der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL sind in Tabelle 4-2 zu finden. Es wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten RCT gesucht.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase III-Studie SEQUOIA, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber BR untersucht, herangezogen. Die Beschreibung der Studie erfolgte mithilfe des Statements der konsolidierten Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) (Anhang 4-E).

Es werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Studie SEQUOIA entspricht gemäß des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) § 5 Absatz (Abs.) 6 der Evidenzstufe Ib (RCT) (2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) geeignet sind. Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: 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	
Mortalität						
OS	6 ^a /104 (5,8)	NE	10 ^a /106 (9,4)	NE	HR: 0,54 [0,20; 1,49] 0,1129	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
PFS	13 ^b /104 (12,5)	NE	29 ^b /106 (27,4)	44,0	HR: 0,37 [0,19; 0,70] 0,0009	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] 0,0107	
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					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
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] 0,0164	
Sicherheit						
UE	101/104 (97,1)	0,5	93/101 (92,1)	0,1	HR: 0,65 [0,49; 0,87] 0,0071	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] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	50/104 (48,1)	39,3	38/101 (37,6)	NE	HR: 0,39 [0,23; 0,68] 0,0006	
Therapieab- brüche aufgrund von UE	10/104 (9,6)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,06 [0,01; 0,48] 0,0003	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

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>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	30/104 (28,8)	NE	56/101 (55,4)	3,7	HR: 0,28 [0,17; 0,46] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<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] 0,0029		
	<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] < 0,0001		
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	19/104 (18,3)	NE	33/101 (32,7)	NE	HR: 0,28 [0,14; 0,54] 0,0001		
	<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
	21/104 (20,2)	NE	21/101 (20,8)	NE	HR: 0,41 [0,19; 0,88] 0,0177		
	<i>PT Anämie</i>						
	6/104 (5,8)	NE	20/101 (19,8)	NE	HR: 0,13 [0,04; 0,45] 0,0001		
	<i>PT Neutropenie</i>						
	16/104 (15,4)	NE	38/101 (37,6)	NE	HR: 0,27 [0,15; 0,51] < 0,0001		
	<i>PT Thrombozytopenie</i>						
	4/104 (3,8)	NE	11/101 (10,9)	NE	HR: 0,25 [0,07; 0,89] 0,0206		
	<i>PT Obstipation</i>						
	13/104 (12,5)	NE	24/101 (23,8)	NE	HR: 0,20 [0,08; 0,49] 0,0001		
	<i>PT Übelkeit</i>						
	13/104 (12,5)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,19 [0,09; 0,41] < 0,0001		
<i>PT Erbrechen</i>							
13/104 (12,5)	NE	15/101 (14,9)	NE	HR: 0,35 [0,14; 0,90] 0,0228			
<i>PT Ödem peripher</i>							
9/104 (8,7)	NE	11/101 (10,9)	NE	HR: 0,15 [0,03; 0,68] 0,0047			

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 Fieber</i>						
	8/104 (7,7)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,09 [0,03; 0,26] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Kontusion</i>						
	27/104 (26,0)	NE	2/101 (2,0)	NE	HR: 11,21 [2,63; 47,80] < 0,0001		
	<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] < 0,0001		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
	3/104 (2,9)	NE	15/101 (14,9)	NE	HR: 0,18 [0,05; 0,62] 0,0022		
	<i>PT Thrombozytenzahl vermindert</i>						
	1/104 (1,0)	NE	10/101 (9,9)	NE	HR: 0,0 [0,00; NE] 0,0009		
	<i>PT Petechien</i>						
	12/104 (11,5)	NE	0/101 (0,0)	NE	HR: 2,92*10 ⁷ [0,00; NE] 0,0010		
<i>PT Hypotonie</i>							
3/104 (2,9)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,19 [0,06; 0,68] 0,0041			
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] < 0,0001	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] 0,0486		
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
	22/104 (21,2)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,31 [0,11; 0,87] 0,0181		
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
6/104 (5,8)	NE	17/101 (16,8)	NE	HR: 0,21 [0,07; 0,61] 0,0017			
<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] 0,0216			

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>PT Febrile Neutropenie</i>						
	1/104 (1,0)	NE	8/101 (7,9)	NE	HR: 0,11 [0,01; 0,91] 0,0133	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>PT Neutropenie</i>						
	13/104 (12,5)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,23 [0,11; 0,46] < 0,0001		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
3/104 (2,9)	NE	13/101 (12,9)	NE	HR: 0,20 [0,06; 0,72] 0,0060			
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] 0,0084	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] 0,0084			
UE von besonderem Interesse	<i>Anämie</i>						
	6/104 (5,8)	NE	21/101 (20,8)	NE	HR: 0,13 [0,04; 0,42] 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Blutungen</i>						
	53/104 (51,0)	21,6	7/101 (6,9)	NE	HR: 8,43 [3,81; 18,66] < 0,0001		
	<i>Neutropenie</i>						
	20/104 (19,2)	NE	53/101 (52,5)	4,8	HR: 0,23 [0,13; 0,40] < 0,0001		
<i>Thrombozytopenie</i>							
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] 0,0181	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Neutropenie</i>						
	17/104 (16,3)	NE	47/101 (46,5)	NE	HR: 0,21 [0,11; 0,39] < 0,0001		
	<i>Thrombozytopenie</i>						
2/104 (1,9)	NE	7/101 (6,9)	NE	HR: 0,13 [0,02; 1,06] 0,0247			

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	
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.						
Quelle: (3)						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (07.03.2022) waren sechs Patienten (5,8 %) im Zanubrutinib-Behandlungsarm und zehn Patienten (9,4 %) im BR-Behandlungsarm verstorben (Hazard Ratio (HR [95 % Konfidenzintervall (KI)]: 0,54 [0,20; 1,49]; p = 0,1129)). Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es 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

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib im Vergleich zur BR statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Im Zanubrutinib-Behandlungsarm erlitten lediglich 12,5 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben, wohingegen bei mehr als einem Viertel der Patienten (27,4 %) im Kontrollarm eine Krankheitsprogression oder das Ereignis Tod beobachtet wurden. Dieser Vorteil entspricht einem um 63 % reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,70]; p = 0,0009). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde im Zanubrutinib-Arm nicht erreicht und betrug im BR-Arm 44,0 Monate.

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

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

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 ergab sich für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigten sich in der Analyse des gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) keine klinisch relevanten Unterschiede. Die Mittelwerte im Studienverlauf zeigen einen gleichbleibenden Verlauf (Anhang 4-G). Der **Zusatznutzen** für den Endpunkt EQ-5D VAS ist **nicht belegt**.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ergab sich für die Verschlechterung in den Symptomskalen um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der MMRM-Analyse konnten keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet werden. Der Verlauf der Mittelwerte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 über den Studienverlauf hinweg zeigt einen gleichbleibenden Verlauf (Anhang 4-G). Der **Zusatznutzen** für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ist **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, bei Verwendung des validierten und akzeptierten kleinsten relevanten Unterschiedes (Minimal Important Difference, MID) von 10 Punkten, ein statistisch signifikanter Vorteil für Zanubrutinib (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92]; $p = 0,0164$). 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. Patienten, die Zanubrutinib erhielten, erfuhren gegenüber Patienten im Kontrollarm weniger Einschränkungen im Alltag und profitierten von einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für die restlichen Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurde in der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Ebenso zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede in den MMRM-Analysen. Insgesamt zeigen die Mittelwerte im Studienverlauf eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Zanubrutinib (Anhang 4-G). 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

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie SEQUOIA war mit 36,34 Monaten im Zanubrutinib-Behandlungsarm im Vergleich zu 7,75 Monaten im BR-Behandlungsarm deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt zeigte sich, dass unerwünschte Ereignisse unter Zanubrutinib in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten später auftraten (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; $p = 0,0071$). Dies entspricht einem statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil mit **beträchtlichem Ausmaß**.

Klinisch relevante Vorteile für Zanubrutinib gegenüber BR zeigten sich über eine Vielzahl an unerwünschten Ereignissen unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Begriffe (Preferred Terms, 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 (3).

UE, die bei Patienten unter der Vergleichstherapie BR auftraten, wiesen zudem einen höheren Schweregrad auf. Für schwere UE (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))-Grad ≥ 3) konnte unter Zanubrutinib gegenüber BR ein um 73 % reduziertes Risiko beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,18; 0,42]; $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass die Patienten unter Zanubrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind oder einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5). Die Vermeidung schwerer UE ist für den Patienten entsprechend von hoher Bedeutung. Auch für schwerwiegende UE (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, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Zanubrutinib aufwies. Dies entspricht einem um 94 % reduzierten Risiko eine Therapie mit Zanubrutinib im Vergleich zu BR aufgrund von UE abzubrechen (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,48]; $p = 0,003$).

Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 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.

Sowohl für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 3). Insbesondere bei hämatologischen Malignitäten sind UE, die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems umfassen, von hoher Relevanz, da die Grunderkrankung die Funktion des blutbildenden Systems bereits einschränkt.

Vorteile, die das blutbildende System betreffen, zeigen sich ebenfalls in den UE von besonderem Interesse. Das Risiko eine Anämie zu erleiden, ist unter Zanubrutinib gegenüber BR um 87 % reduziert (HR: 0,13 [0,04; 0,42]; $p = 0,0001$). Ebenso traten Neutropenien und Thrombozytopenien sowohl unabhängig vom Schweregrad als auch mit höherem Schweregrad (CTCAE-Grad ≥ 3) seltener auf. Das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden war statistisch signifikant sowie klinisch relevant reduziert.

Typische Nebenwirkungen der bereits zugelassenen Bruton-Tyrosinkinase (BTK) Inhibitoren umfassen insbesondere Blutungen und kardiale Ereignisse. Erst kürzlich veröffentlichte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, 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 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2 und kardialen Komorbiditäten (4, 5). Blutungen, einschließlich schwerer Blutungen, sowie Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern und Bluthochdruck wurden im Rahmen der Studie SEQUOIA als UE von besonderem Interesse erhoben. Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern trat unter Zanubrutinib lediglich mit geringem Schweregrad (CTCAE-Grad ≤ 2) auf.

Auch Blutungen traten unter Zanubrutinib überwiegend mit geringem Schweregrad auf. Für Blutungsereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE zeigte sich kein Unterschied gegenüber BR. Lediglich auf Ebene der UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades konnte ein statistisch signifikanter Nachteil von Zanubrutinib gegenüber BR beobachtet werden (HR: 8,43 [3,81; 18,66]; $p < 0,0001$). Insgesamt kann für die UE von besonderem Interesse ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit deutliche Vorteile für Zanubrutinib gegenüber BR. 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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL (1). Im vorliegenden Modul 4 A wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL dargestellt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA im Beratungsgespräch vom 15.02.2022 (Beratungsanforderung 2021-B-433), in dem ebenfalls eine Unterteilung des Anwendungsgebiets in die Teilanwendungsgebiete der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL und der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL erfolgte (6). Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf einem Vergleich zur zVT und erfolgt anhand der Zulassungsstudie SEQUOIA.

Patientenpopulation

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bestimmt.

Intervention

Gemäß Fachinformation erfolgt die Einnahme von Zanubrutinib mit einer täglichen Gesamtdosis von 320 mg. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Dosen von jeweils 160 mg zweimal täglich eingenommen werden (1).

Vergleichstherapie

In dem am 15.02.2022 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA neben der Einteilung in Teilanwendungsgebiete ebenfalls die zVT-Optionen für nicht vorbehandelte Patienten mit CLL festgelegt. Für die Wahl der zVT sind das Alter, der Allgemeinzustand sowie das Vorliegen etwaiger Komorbiden und genetischer Risikofaktoren entscheidend. Als genetische Risikofaktoren werden das Vorliegen einer del(17p), einer TP53-Mutation oder ein unmutierter Status der variablen Region der Immunglobulin-Schwerkette (Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region, IGHV) angesehen (6).

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Zanubrutinib für nicht vorbehandelte Patienten mit CLL wird folgende zVT gewählt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab ist angezeigt für Patienten ohne genetische Risikofaktoren und die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind (6).

Bei Gene Netherlands B.V. folgt den Vorgaben des G-BA hinsichtlich der zVT.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtansprechen
- EQ-5D VAS
- EORTC QLQ-C30
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib wird direkt vergleichende Evidenz auf Basis von RCT herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

In der nachfolgenden Tabelle 4-2 werden die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	abweichende Studienpopulation
Intervention	320 mg Zanubrutinib als Gesamttagesdosis entweder einmal täglich (4 x 80 mg Kapseln) oder zweimal täglich (2x 160 mg Kapseln)	Dosis- oder Therapieschema oder Darreichungsform abweichend von der Fachinformation
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib oder • Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder • Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab oder • FCR (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren^a und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität für eine FCR-Therapie geeignet sind) oder • Bendamustin in Kombination mit Rituximab^b oder • Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab^b oder • Chlorambucil in Kombination mit Rituximab^b 	abweichende Vergleichstherapie, bzw. Dosis- oder Therapieschema oder Darreichungsform, die nicht der Fachinformation entsprechen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	RCT	nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Fallberichte, Fallserien
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache 	<ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Nachrichtenartikel • Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse • Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden.
<p>a: Als genetische Risikofaktoren gelten nach derzeitigem Wissensstand del(17p), TP53-Mutation und ein unmutierter IGHV-Status.</p> <p>b: Nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obig genannten Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung erfolgte am 20.10.2022 eine systematische bibliografische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche OVID in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR). Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst und war getrennt in Blöcken nach Intervention und Studientyp aufgeteilt. Für die Einschränkung des Studientyps wurde der validierte Wong-Filter in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in MEDLINE zusätzliche der Cochrane-Filter verwendet (7). Es erfolgte eine Beschränkung auf englisch- und deutschsprachige Literatur. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 18./19.10.2022 erfolgte eine Suche nach Studien in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken. Gemäß Dossiervorlage wurde in der Datenbank clinicaltrials.gov, dem EU-CTR, dem Suchportal der WHO, ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem AMIce gesucht. Die Suchen wurden an das jeweilige Register oder Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 19.10.2022 mithilfe der Suchbegriffe ZANUBRUTINIB, BRUKINSA, BGB-3111, BGB 3111, BGB3111, L01EL03, C27H29N5O3 und 1691249-45-2 nach Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die in der bibliografischen Literaturrecherche, den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Konflikte wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst.

Die Selektion der bibliografischen Literaturrecherche erfolgte zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im nachfolgend im Volltext gesichtet. Im Volltext gesichtete Treffer sind im Anhang 4-C aufgeführt.

Die Ausschlussgründe der in Studienregistern identifizierten Studien, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind, sind in Anhang 4-D zu finden. Eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Recherchen der AMIce, der EMA sowie der Internetseite des G-BA erfolgte gemäß VerFO des G-BA nicht (2).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Grundlage des klinischen Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des statistischen Analyseplans (Statistical Analysis Plan, SAP) sowie des klinischen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) der Studie SEQUOIA auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F) (8-10). Die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials beruht auf Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfahrensordnung des G-BA (2, 11).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) inklusive Darstellung des Patientenflusses beschrieben (Anhang 4-E). Die Informationen wurden dem CSP, dem SAP sowie dem CSR entnommen (8-10).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Daten der Studie SEQUOIA, in die Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eingeschlossen wurden, herangezogen. Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab erfolgt für Patienten ohne genetische Risikofaktoren und die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind. Ergänzend werden Daten für Patienten, die eine del(17p) aufweisen, dargestellt.

Patientencharakteristika

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Geografische Region
- Abstammung
- Ethnizität

Krankheitscharakteristika

- ECOG-PS
- Binet-Stadium
- Bulky Disease
- Zytopenie zur Baseline
- Beta (β)2-Mikroglobulin

- del(17p)-Status
- TP53-Mutation
- del(17p) und/oder TP53-Mutation
- Deletionen im langen Arm des Chromosoms 13 (del(13q))-Status
- Deletionen im langen Arm des Chromosoms 11 (del(11q))-Status
- Trisomie-12-Status
- IGHV-Mutationsstatus
- Komplexer Karyotyp
- Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung
- Krankheitsstadium zu Studienbeginn

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet. Die Angaben zur Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beziehen sich auf die Studie SEQUOIA.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtansprechen
- Symptomatik erfasst mithilfe der EQ-5D VAS sowie des EORTC QLQ-C30

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst mithilfe des EORTC QLQ-C30

Sicherheit

- UE (Gesamtraten sowie nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm)
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtraten sowie nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm)

- SUE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtraten sowie nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtraten sowie differenziert nach Schweregrad)

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

In der Studie SEQUOIA ist das Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten oder von denen nicht bekannt war, ob sie verstorben waren, wurden zu dem letzten Datum zensiert, zu dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war (9).

Validität

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt (12). Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da eine Verlängerung des Überlebens für den Patienten von direktem Nutzen ist.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Der Endpunkt PFS in der Studie SEQUOIA ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Krankheitsprogression wurde durch eine unabhängige Prüfungskommission (Independent Central Review, ICR) gemäß den modifizierten Kriterien der internationalen CLL-Arbeitsgruppe (International Workshop Group on CLL, iwCLL) mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation bei Patienten mit kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) ausgewertet (9, 13-15).

Die Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS wurden auf Grundlage eines Leitfadens der Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) sowie der Empfehlungen der EMA zur Durchführung klinischer Studien wie folgt definiert (9).

Tabelle 4-3: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS

Zensierungsgrund	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Resultat
Keine Tumoruntersuchung zur Baseline	Datum der Randomisierung	Zensierung
Erhalt einer neuen CLL/SLL-Therapie vor Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod	Datum der letzten Tumoruntersuchung vor Beginn der Folgetherapie	Zensierung ^a
Krankheitsprogression oder Tod unmittelbar nach ≥ 2 aufeinanderfolgend verpassten Krankheitsbewertungen	Datum der letzten Tumoruntersuchung ohne bestätigte Krankheitsprogression ^b	Zensierung
Nicht verstorben und ohne bestätigte Krankheitsprogression	Datum der letzten Tumoruntersuchung	Zensierung
Tod oder Krankheitsprogression zwischen zwei geplanten Krankheitsbewertungen	Datum des Todes oder der ersten Krankheitsbewertung, die eine Krankheitsprogression zeigte, je nachdem, was zuerst eintrat	Progressionsereignis
Tod vor der ersten Krankheitsbewertung	Datum des Todes	Progressionsereignis

a: Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression innerhalb von 30 Tagen oder Tod innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der der Folgetherapie werden nicht zensiert. Die Zensierung des Ereignisses eines Patienten zu einem Zeitpunkt, der nahe am Datum der Krankheitsprogression oder dem Todesdatum des Patienten liegt, fällt unter informative Zensierung und verzerrt den Behandlungseffekt. Eine Überschätzung des Endpunktes PFS ist durch Zählung dieser Ereignisse unwahrscheinlich.

b: Für die Beurteilung durch den Prüfarzt ist eine nicht bestätigte Krankheitsprogression jegliche Angabe außer „Krankheitsprogression“ oder „nicht durchgeführt“.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Validität

Die Krankheitsprogression wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien festgestellt (16). Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde durch ein ICR sichergestellt (9).

Patientenrelevanz

Die CLL ist eine unheilbare Erkrankung mit indolentem Verlauf, sodass die Patienten mit der Erkrankung viele Jahre leben können und mehrere Therapiesequenzen erhalten. Ziel der Therapien ist die Kontrolle des Tumorwachstums und Linderung der CLL-Symptomatik bei guter Verträglichkeit. Der Endpunkt PFS gibt Informationen über den Zeitpunkt des erneuten Auftretens der Erkrankung und lässt auf diese Weise früher Aussagen über die Wirksamkeit von Zanubrutinib zu als das Gesamtüberleben (17). Darüber hinaus wurde eine starke Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem PFS gezeigt (18). Die klinische Relevanz des Endpunkts wird von der EMA bestätigt, die das PFS als relevantes Zielkriterium in klinischen Studien definiert (19). Der Endpunkt PFS ist entsprechend als patientenrelevant zu betrachten.

Gesamtansprechen

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtansprechen in der Studie SEQUOIA ist definiert als Anteil an Patienten mit CLL mit vollständigem Ansprechen, vollständigem Ansprechen mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks, partiellem Ansprechen sowie partiellem Ansprechen mit Lymphozytose. Für Patienten mit SLL ist das Gesamtansprechen definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem und partiellem Ansprechen. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte durch ein ICR. Dabei wurde das Gesamtansprechen für Patienten mit CLL anhand der iwCLL-Kriterien von 2008 mit Modifikation für behandlungsbedingte Lymphozytosen und für Patienten mit SLL nach der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ausgewertet und kategorisiert (8, 13-15). Die Modifikation für behandlungsbedingte Lymphozytosen ist erforderlich, da die Therapie mit BTK-Inhibitoren eine Lymphozytose aufgrund einer Umverteilung von Leukämiezellen aus den lymphatischen Geweben in das Blut verursachen kann. In solchen Fällen ist eine erhöhte Lymphozytose im Blut kein Zeichen für ein Versagen der Behandlung oder ein Fortschreiten der Krankheit.

Analysen haben gezeigt, dass die bei der Behandlung mit BTK-Inhibitoren beobachtete Lymphozytose keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat (20). Entsprechend wird eine Lymphozytose nicht als Nebenwirkung einer Therapie mit einem BTK-Inhibitor betrachtet.

Validität

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch ein ICR anhand genau definierter Kriterien des iwCLL und Publikationen von Cheson und Kollegen (13-15), sodass eine objektive Erhebung des Endpunktes gewährleistet ist. Zytopenien wurden mithilfe von Blutbildanalysen und Knochenmarkinfiltrationen mittels Biopsien bewertet. Lymphadenopathien und etwaige neue Läsionen sowie Organomegalien wurden mittels Computertomografie (CT) bzw. klinischer Untersuchungen beurteilt. Die Auswertung des Gesamtansprechens ist entsprechend als valide zu betrachten.

Patientenrelevanz

Die CLL ist eine unheilbare, bösartige Tumorerkrankung, die einer lebenslangen Therapie bedarf. Ein Therapieziel für Behandler und Patienten ist deshalb die initiale und anhaltende Reduzierung der Zahl der Tumorzellen, um

1. bestehende Symptome zu lindern,
2. das Auftreten neuer Symptome zu verhindern/zu verzögern,
3. ein Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines Rezidivs zu verzögern.

Damit soll auch die Entstehung aggressiverer Zellklone verhindert werden (21, 22).

Ein möglichst tiefes und langanhaltendes Ansprechen gemäß der definierten und anerkannten Remissionskriterien trägt mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Erreichen der oben genannten Ziele bei und ist dadurch für Behandler und Patienten ein erster wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. In Folge eines Ansprechens auf eine Krebstherapie werden die krankheitsbedingten Symptome reduziert und somit die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst (23, 24). Das Ansprechen auf eine Krebstherapie hat zudem einen starken Effekt auf die Psyche des Patienten, da ein Ansprechen auf die Therapie als gleichbedeutend mit einem Behandlungserfolg empfunden wird. Darüber hinaus erkennt die FDA das Gesamtansprechen in ihrem aktuellen Leitfaden zu Endpunkten für klinische Krebsstudien als wichtigen Endpunkt an (16). Aus den genannten Gründen ist der Endpunkt Gesamtansprechen als patientenrelevant zu erachten.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) ist ein standardisiertes, patientenberichtetes Messinstrument zur Bewertung des Gesundheitszustands und besteht aus zwei Teilen. Das deskriptive EQ-5D-5L System setzt sich aus je einer Frage zu den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit zusammen. Der zweite Teil umfasst eine visuelle Analogskala (VAS) mithilfe derer der Patient selbständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) einordnet.

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der EQ-5D VAS als Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird dabei als klinische bedeutsame MID mit einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite, definiert.

Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen für insgesamt 96 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation erhoben. Nachfolgend ist die Erhebung bis zur Krankheitsprogression alle 24 Wochen fortgesetzt worden.

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein weitverbreitetes und akzeptiertes Instrument zur standardisierten Erhebung des Gesundheitszustandes durch die Patienten. Die EQ-5D VAS ist für die deutsche Bevölkerung validiert, wodurch eine objektive Interpretation der gewonnenen Ergebnisse gewährleistet werden kann (25). Zudem wurde die Validität der EQ-5D VAS bereits in Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der CLL durch das IQWiG bzw. den G-BA bestätigt (26-28).

Patientenrelevanz

Als Messinstrument zur Beurteilung des Gesundheitszustands spiegeln sich Veränderungen in der EQ-5D VAS direkt in den Symptomen und im Gesundheitszustand der Patienten wider. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (12).

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen, welcher zur Bewertung der Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Er umfasst 30 einzelne Fragen (Items), aus denen insgesamt 15 Skalen bzw. Einzel-Items in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet werden. Sowohl die Symptomskalen als auch die Einzelsymptome und das Item zu den finanziellen Schwierigkeiten werden der Morbidität zugeordnet, wohingegen die Funktionsskalen sowie das Item zum allgemeinen Gesundheitszustand zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden.

Bei der Beantwortung der Fragen zur Symptomatik sollen die Patienten ihre Symptome in der vorangegangenen Woche einschätzen und die Antwort jeweils auf einer 4 Punkteskala dokumentieren. Dabei entspricht ein Wert von eins „überhaupt nicht“ und ein Wert von vier „sehr viel“. Die Multi-Item-Symptomskalen umfassen Fragstellungen zu Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Fatigue. Zu den Einzelsymptomen gehören Diarrhö, Obstipation, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert (29).

Wie bei der EQ-5D VAS wird beim EORTC QLQ-C30 jede Auswertung als Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird als MID mit einer Relevanzschwelle ≥ 10 Punkten definiert, die auch vom G-BA herangezogen wird (30).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen für insgesamt 96 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Nachfolgend wurden die Daten bis zur Krankheitsprogression alle 24 Wochen fortlaufend erhoben.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Indikationen etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird regelmäßig auch in Studien bei Patienten mit CLL angewandt (31-33). Der G-BA hat in vorausgegangenem Nutzenbewertungsverfahren zur CLL die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (26-28).

Patientenrelevanz

Krankheitsbedingte Symptome stellen für Patienten eine große Belastung dar und werden beim Fortschreiten der CLL unter anderem in Form von Fatigue, Atemlosigkeit und schmerzhaften Spleno- und Hepatomegalien wahrgenommen (22). Mithilfe der Symptomskalen bzw. Einzel-Items des EORTC QLQ-C30 kann die Symptomatik der Erkrankung aus Sicht des Patienten berichtet und ausgewertet werden. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (12).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand

Operationalisierung

Mithilfe des EORTC QLQ-C30 kann in onkologischen Indikationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet werden. In dieser Nutzendimension umfasst der EORTC QLQ-C30 neben der Fragestellung zum allgemeinen Gesundheitszustand auch fünf Funktionsskalen zur Rollenfunktion, emotionalen Funktion, physischen Funktion, sozialen Funktion und kognitiven Funktion.

Bei der Beantwortung der Fragen sollen die Patienten den wahrgenommenen Gesundheitszustand der vorausgegangenen Woche einschätzen. Für die entsprechenden Funktionsskalen werden die Fragen basierend auf einer 4-Punkte-Skala mit Werten von eins bis vier ausgewertet. Wie bei den Symptomskalen entspricht ein Wert von eins „überhaupt nicht“ und ein Wert von vier „sehr viel“. Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wird eine siebenstufige Skala von eins (sehr schlecht) bis sieben (ausgezeichnet) herangezogen. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt. Im Gegensatz zu den Symptomskalen entspricht ein höherer Score einer besseren Alltagsfunktionalität bzw. einem besseren Gesundheitszustand und einer höheren Lebensqualität (29).

Im vorliegenden Dossier wird für den EORTC QLQ-C30 jede Auswertung als Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird als MID mit einer Relevanzschwelle ≥ 10 Punkten definiert, die auch vom G-BA herangezogen wird (30).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen für insgesamt 96 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Nachfolgend wurden die Daten bis zur Krankheitsprogression alle 24 Wochen fortlaufend erhoben.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Indikationen etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird regelmäßig auch in Studien bei Patienten mit CLL angewandt (31-33). Der G-BA hat in vorausgegangenem Nutzenbewertungsverfahren zur CLL die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (26-28).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Funktionalität der Patienten und die damit einhergehende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (12).

Sicherheit

Operationalisierung

In der Studie SEQUOIA erfolgte die Erhebung von UE und SUE durch den Prüfarzt. Gemäß Studienprotokoll ist ein UE definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder Krankheit (neu oder verschlechtert), welches zeitlich mit der Anwendung der Studienmedikation zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht oder nicht (8).

Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, aber vor der Verabreichung des Studienmedikation, wurden nur UE erfasst und als therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emerged Adverse Event, TEAE) erfasst, falls sie nach ersten Dosis der Studienmedikation eine Verschlechterung zeigten. vom Zusammenhang mit der Studienmedikation bis zum definierten Enddatum gemeldet. Der entsprechende Beobachtungszeitraum umfasste die gesamte Behandlungsdauer bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. 90 Tage (BR) nach der letzten Dosis oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was später eintrat. Sollte ein Patient eine neue CLL-Therapie begonnen haben bevor ein Krankheitsprogression stattfand, wurden Daten zu UE und SUE bis 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum ersten Tag der neuen CLL-Therapie ausgewertet.

Über die zuvor definierten Zeiträume hinaus wurden zudem jegliche potenziell durch die Studienmedikation bedingten SUE erhoben. Dies galt auch für UE, welche bereits während des geplanten Beobachtungszeitraums auftraten und sich im Anschluss auf Grad 5 verschlechterten. Die Auswertung des UE von besonderem Interesse „sekundärer Primärtumor“ wurde zusätzlich bis zum Studienende durchgeführt.

Die Kodierung der UE wurde entsprechend dem medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 20.0 oder höher) und Einteilung des Schweregrads nach CTCAE Version 4.03 bzw. der iwCLL-Skala zur Einstufung der hämatologischen Toxizität in CLL-Studien durchgeführt (8, 14).

UE, welche bei einem Patienten mehrfach aufgetreten sind, wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad nach CTCAE v4.03 innerhalb einer SOC und eines PT gezählt.

Nicht-hämatologische Toxizitäten, die nicht in den CTCAE-Kriterien aufgeführt sind, wurden wie folgt definiert:

- Grad 1: mild; asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt.
- Grad 2: moderat; minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Grad 3: schwer oder medizinisch bedeutsam; aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung bei Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Grad 4: lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt.
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit UE.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Analysen zur Sicherheit dargestellt:

- UE
- SUE
- schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse (Gesamtraten, schwer (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegend)
- UE, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Dabei wurde entsprechend die konservativste Schwelle ausgewählt.

Zudem werden in Anhang 4-G die folgenden UE ausgewertet:

- Nicht schwere UE (CTCAE Grad ≤ 2)

In der Studie SEQUOIA wurde ein SUE als jedes unerwünschte medizinisches Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis auftritt, wie folgt definiert:

- Führt zum Tode
- Ist lebensbedrohlich
- Erfordert einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Führt zu Behinderung/Invalidität
- Ist eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler
- Wird vom Prüfarzt nach medizinischem Ermessen als signifikantes medizinisches UE eingestuft. Es kann den Patienten gefährden oder erfordert einen medizinischen/chirurgischen Eingriff, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.

Als UE von besonderem Interesse wurden folgende UE eingeschlossen:

- Blutungen
- Schwere Blutungen
- Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern
- Bluthochdruck
- Sekundäre Primärtumore
- Tumorlyse-Syndrom
- Infektionen
- Opportunistische Infektionen
- Neutropenie
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Diarrhö

Validität

Die Erfassung sowie Auswertung der unerwünschten Ereignisse und deren Schweregrade in der Studie SEQUOIA erfolgten gemäß internationalem Standard (MedDRA Version 20.0 oder höher, CTCAE Version 4.03) und ist somit valide.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Arzneimittels ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (12).

Analysepopulationen

ITT Analysis Set

Das Intention To Treat (ITT) Analysis Set in der Studie SEQUOIA umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die durch das Interaktive Sprachdialogtechnologie (Interactive Response Technology, IRT)-System in eine der Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Im vorliegenden Dossier wurden die dargestellten Endpunkte zu den Analysen der Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des ITT Analysis Sets ausgewertet.

Safety Analysis Set

Das Safety Analysis Set (SAS) umfasst alle Patienten, die eine beliebige Dosis der Studienmedikationen erhalten haben. Die Patienten wurden in die jeweilige Behandlungsgruppe eingeschlossen, die der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation entspricht. Das SAS diente als Grundlage für alle Sicherheitsanalysen.

Patienten ohne genetische Risikofaktoren, die nicht für eine FCR-Therapie geeignet sind

Am 15.02.2022 hat für Zanubrutinib ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA hinsichtlich der zVT für das Anwendungsgebiet der CLL stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-433). Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL hat der G-BA in diesem Verfahren zVT-Optionen für unterschiedliche Patientenpopulationen bestimmt. Zu den maßgeblichen Kriterien für die Einteilung der Patientenpopulationen gehören neben dem Alter sowie dem Allgemeinzustand und etwaige Komorbiditäten auch die genetischen Risikofaktoren del(17p), TP53-Mutation und unmutierter IGHV-Status (6).

In die Studie SEQUOIA wurden ausschließlich Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet gewesen wäre, eingeschlossen. Die FCR-Nichteignung war zum einen definiert als fortgeschrittenes Alter (≥ 65 Jahre). Zum anderen mussten Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren eines die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

- CIRS-Score > 6
- Kreatinin-Clearance < 70 ml/min
- Vorgeschichte einer schwerwiegenden Infektion oder multiple Infektionen in den vergangenen zwei Jahren. Eine schwerwiegende Infektion wurde dabei als eine Infektion definiert, die eine Hospitalisierung und/oder eine parenterale Antibiotikatherapie erforderte. Als multiple Infektionen wurden entsprechend ≥ 3 Infektionen bezeichnet, welche jeweils mindestens eine orale Antibiotikatherapie erforderten.

In der randomisiert-kontrollierten Kohorte 1 der Studie, die für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier herangezogen wurde, konnten zudem ausschließlich Patienten ohne Vorliegen von del(17p) teilnehmen. A priori stellten sowohl eine TP53-Mutation als auch der IGHV-Status für die Studienteilnahme kein relevantes Kriterium zum Ein- oder Ausschluss in die Kohorte 1 dar. Der IGHV-Status wurde jedoch als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung in die Behandlungsarme herangezogen (8).

Im vorliegenden Dossier erfolgte ein Zuschnitt der randomisiert-kontrollierten Kohorte 1 auf Grundlage der oben genannten genetischen Risikofaktoren. Es wurden für die Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich Patienten herangezogen, die keine genetischen Risikofaktoren aufwiesen und aufgrund ihres Allgemeinzustands nicht für eine FCR-Therapie geeignet waren. Diese Patientenpopulation wurde gemäß dem ITT-Prinzip ausgewertet. Für die Sicherheitsanalysen erfolgte die Bewertung anhand des SAS.

Patienten mit Vorliegen von del(17p)

Neben den randomisiert-kontrollierten Kohorten wurden in die Studie SEQUOIA ebenfalls Patienten mit Vorliegen von del(17p) in eine nicht-kontrollierte Kohorte (Kohorte 2) eingeschlossen. Patienten der nicht-kontrollierten Kohorte erhielten Zanubrutinib als Monotherapie gemäß Fachinformation. Auswertungen zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten dieser Kohorte werden im vorliegenden Dossier deskriptiv ergänzend dargestellt (Abschnitt 4.4.2). Sofern nicht anders angegeben, wurden Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten gemäß dem ITT-Prinzip ausgewertet. Die Bewertung der Sicherheit erfolgte auf Grundlage des SAS.

Statistische Methodik zur Auswertung der Endpunkte

Auswertung von Ereigniszeitanalysen

Die Bestimmung des HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI erfolgte mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell oder einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Studienarm als Referenz. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.

Patientenberichtete Endpunkte

Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung berechnet. Diese wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Symptome. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen für den jeweiligen Fragebogen sind im jeweiligen Abschnitt beschrieben.

Auswertung binärer Endpunkte

Die Berechnung der OR, RR und RD erfolgte mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

MMRM-Analysen

Die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mittels MMRM-Modell berechnet. Ergebnisse von Visiten mit mindestens 20 Patienten wurden in das Modell aufgenommen, und wiederholte Messungen auf Patientenebene mit einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzstruktur durchgeführt, um Konvergenzprobleme zu vermeiden. Darüber hinaus erfolgte eine grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.

Deskriptive Auswertung

Die Darstellung der Ergebnisse der Kohorte 2 erfolgt deskriptiv. Binäre Endpunkte wurden mittels relativer und absoluter Häufigkeit, sowie kontinuierliche Endpunkte mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert \pm Standardabweichung (Standard Deviation, SD) sowie Median mit Minimum und Maximum dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da mit der Studie SEQUOIA eine relevante Studie vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.8).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen wurden Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte in der Teilpopulation der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, durchgeführt.

Es wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 nur dann eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wenn die jeweilige Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Daten und Ereigniszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (11).

Die Bewertung von potenziellen Effektmodifikationen erfolgte mithilfe eines Interaktionstests. Subgruppen, bei denen statistisch signifikant unterschiedliche Effekte (p -Wert $< 0,05$) auftraten, sind im Abschnitt 4.3.1.3.8 detailliert dargestellt. Die übrigen Ergebnisse ohne statistisch signifikante Effekte wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Aufgrund des einarmigen Designs der Kohorte 2 der Studie SEQUOIA erfolgt eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen in Anhang 4-G. Interaktions- und Homogenitätstests wurden aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns nicht durchgeführt.

Es ist zu beachten, dass bei steigender Anzahl statistischer Tests zufällige, statistisch signifikante Effekte auftreten können. In der Studie SEQUOIA waren Subgruppenanalysen darüber hinaus nur für das PFS gemäß ICR als primären Endpunkt sowie ausgewählte, sekundäre Endpunkte (Gesamtansprechen gemäß ICR und Prüfarzt, partielles Ansprechen und höher gemäß ICR und Prüfarzt) präspezifiziert.

Für die Studie SEQUOIA wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenkategorien herangezogen:

Tabelle 4-4: Subgruppenanalysen der Studie SEQUOIA

Patientencharakteristika	Subgruppenanalysen
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Alter ^a	< 65 vs. ≥ 65 Jahre < 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre
Geografische Region ^a	Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch-pazifischer Raum
Abstammung	kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere
Binet-Stadium zur Baseline ^a	C vs. A oder B
Krebsart	CLL vs. SLL
ECOG-PS	0 vs. ≥ 1
Bulky Disease (LDi des Lymphknotens zur Baseline)	< 5 vs. ≥ 5 cm < 10 vs. ≥ 10 cm
Erhöhte LDH-Werte zur Baseline	nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN)
Zytopenie zur Baseline	ja vs. nein
Del(11q)	ja vs. nein
Del(13q)	ja vs. nein
Komplexer Karyotyp	< 3 vs. ≥ 3 Anomalien < 5 vs. ≥ 5 Anomalien
Trisomie 12	ja vs. nein

Patientencharakteristika	Subgruppenanalysen
β2-Mikroglobulin zur Baseline	≤ 3,5 vs. > 3,5 mg/l
a: Diese Patientencharakteristika waren Stratifikationsfaktoren. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Sowohl der IGHV-Status als auch eine *TP53*-Mutation waren Kriterien für den Zuschnitt der bewertungsrelevanten Population der Kohorte 1. Entsprechend wurden diese a priori definierten Patientencharakteristika nicht für die Subgruppenanalysen der Kohorte 1 herangezogen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343:d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SEQUOIA (BGB-3111-304; NCT03336333)	ja	ja	abgeschlossen	31.07.2017 bis laufend 1. Datenschnitt: 07.05.2021 2. Datenschnitt: 07.09.2021 3. Datenschnitt: 07.03.2022	Zanubrutinib BR
ALPINE (BGB-3111-305, NCT03734016)	ja	ja	abgeschlossen	01.11.2018 bis laufend, in der Nachbeobachtung 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) 31.12.2020 2. Datenschnitt (Interimsanalyse) 01.12.2021 Finaler Datenschnitt 08.08.2022 ^a	Zanubrutinib (160 mg 2x täglich) Ibrutinib (420 mg 1x täglich)

a: Für den finalen Datenschnitt liegen zum Stand vom 12.12.2022 noch keine Studienunterlagen vor.

Eine weitere Zulassungsstudie ist die Studie BGB-3111-205. Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie mit refraktären/rezidierten Patienten mit CLL/SLL aus China. Aufgrund ihres Studiendesigns wird diese Studie nicht in Tabelle 4-5 gelistet und auch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Alle relevanten Studienunterlagen für die Studie BGB-3111-205 sind in Modul 5 abgelegt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.10.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALPINE (BGB-3111-305)	Studienpopulation (Patienten mit r/r CLL)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

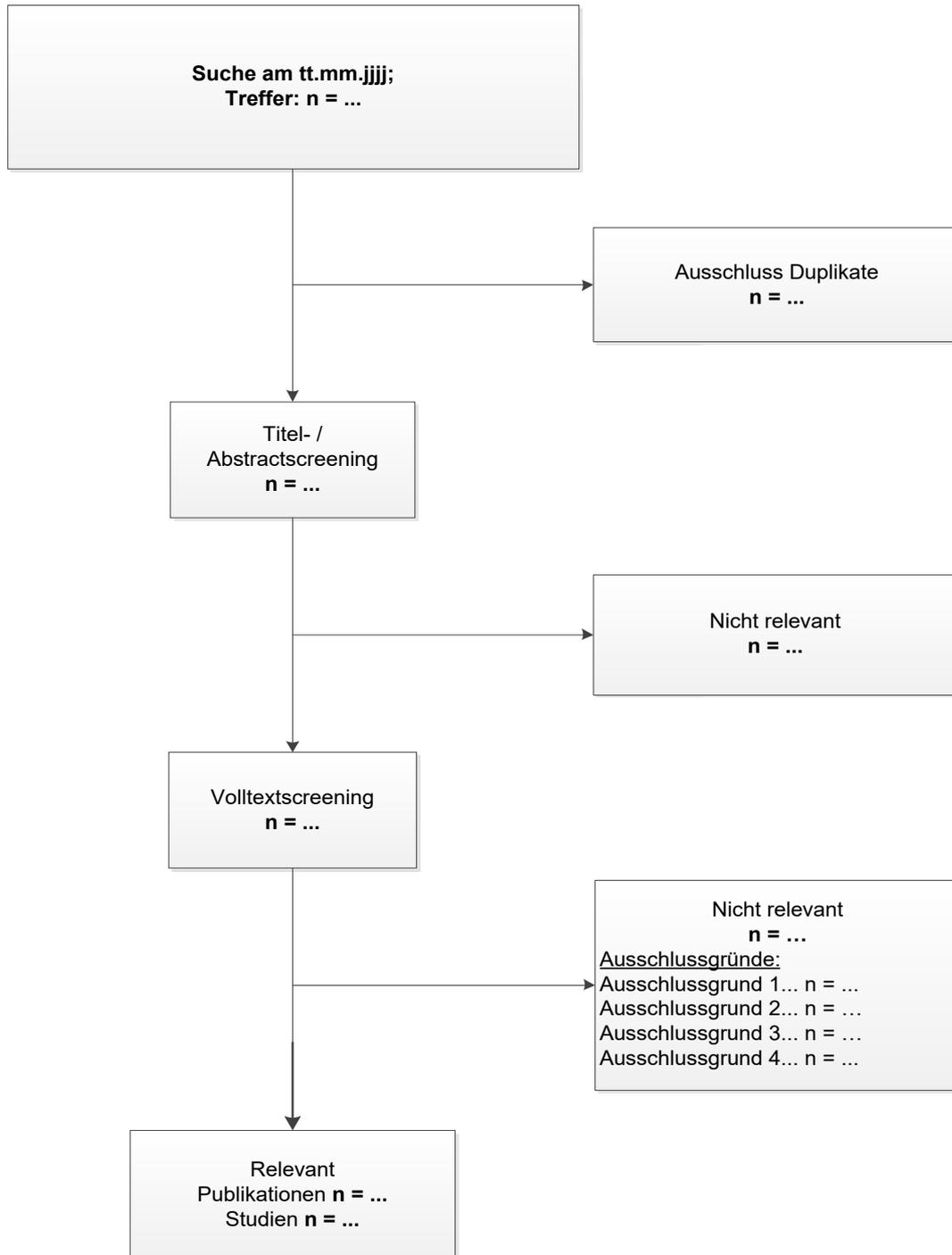


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

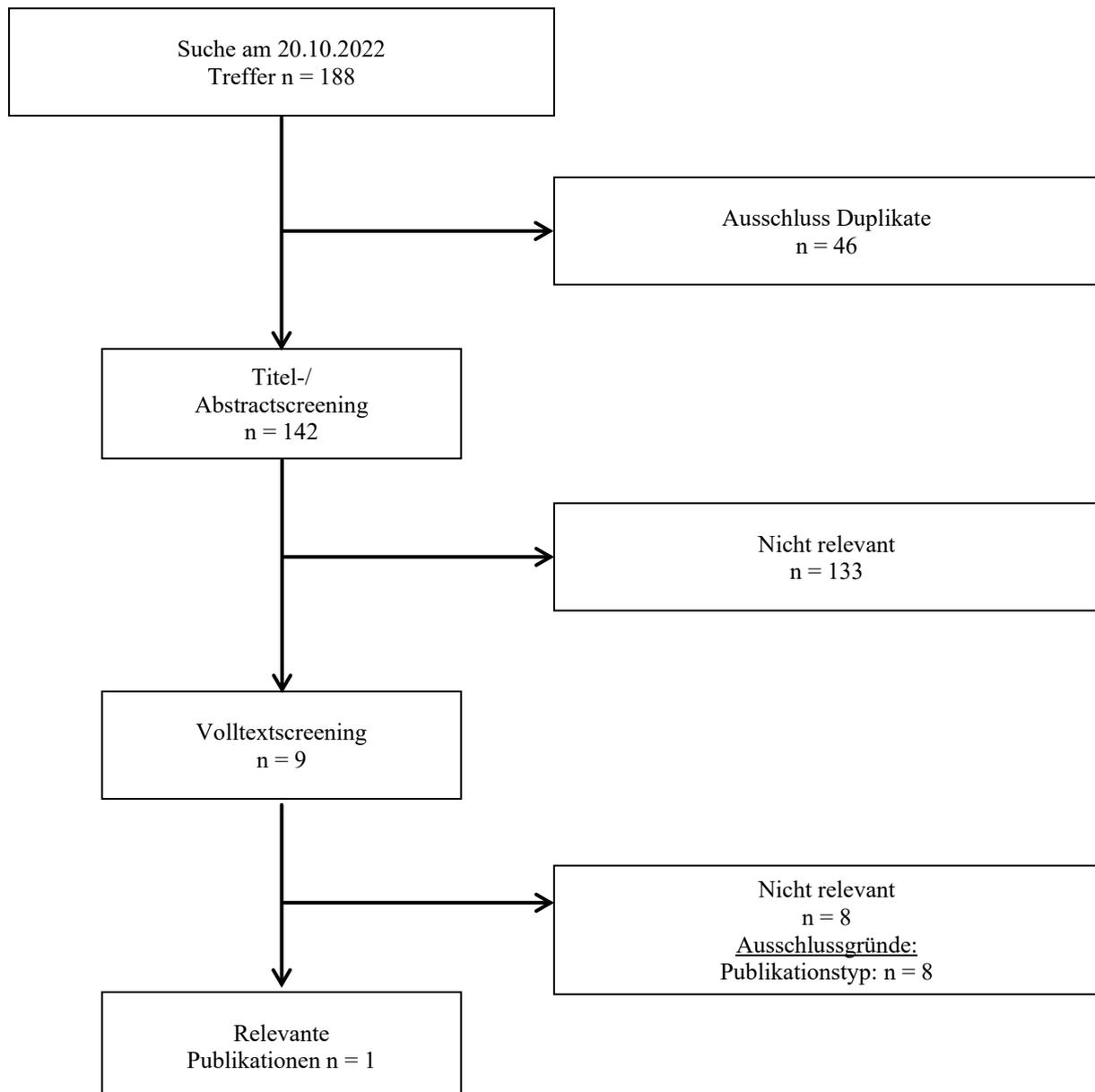


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 20.10.2022 durchgeführte bibliografische Literaturrecherche erzielte insgesamt 188 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 46) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 142 Publikationen gemäß der in Tabelle 4-2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 9 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Aus der Volltextsuchung ergab sich ein relevanter Treffer.

Tam, C. S., Brown, J. R., Kahl, B. S., Ghia, P. et al. (2022). “Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial.” *The Lancet. Oncology*, 23(8), 1031–1043.

Die vollständige Suchstrategie sowie die Ergebnisse der über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführten Recherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane sind im Anhang 4-A hinterlegt

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher- che identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SEQUOIA	<ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov (NCT03336333) (34) • EU-CTR (2017-001551-31) (35) • ICTRP (EUCTR2017-001551-31-CZ, EUCTR2017-001551-31-HU) (36, 37) 	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 18.10.2022

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.10.2022

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
SEQUOIA (BGB-3111-305)	ja	ja	nein	ja (10)	ja (34-37)	ja (38)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SEQUOIA	RCT, offen	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	<u>Kohorte 1</u> <u>Arm A</u> Zanubrutinib (N = 241) <u>Arm B</u> BR (N = 238) <u>Kohorte 1a^a</u> <u>Arm A</u> Zanubrutinib (N = 40) <u>Arm B</u> BR (N = 40) <u>Kohorte 2^b</u> <u>Arm C</u> Zanubrutinib (N = 111) <u>Kohorte 3^c</u> <u>Arm D</u> Zanubrutinib + Venetoclax	<u>Screening:</u> Bis zu 35 Tage vor Einschreibung in die Studie <u>Behandlung:</u> Zanubrutinib kontinuierlich bis zum Behandlungsabbruch BR für 6 Zyklen <u>Nachbeobachtung:</u> Bis 30 Tage nach der letzten Dosis <u>Datenschnitte:</u> 07.05.2021 (Interimsanalyse) 07.09.2021 (Interimsanalyse) 07.03.2022 (Interimsanalyse)	31.10.2017 bis heute (Studie laufend) <u>153 Studienzentren in 14 Ländern:</u> Australien, Belgien, China, Frankreich, Groß- britannien, Italien, Neuseeland, Österreich, Polen, Russland Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS (ICR) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS PFS (Prüfarzt) ORR (ICR und Prüfarzt) DoR (ICR und Prüfarzt) PROs (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30) MRD UE
<p>a: Die Kohorte 1a schließt Patienten ausschließlich chinesischer Studienzentren ein. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Kohorte 1a auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht gegeben. Aus diesem Grund werden keine Ergebnisse der Kohorte 1a im vorliegenden Dossier dargestellt.</p> <p>b: Die Ergebnisse für die einarmige Kohorte 2 werden im Abschnitt 4.4 ergänzend dargestellt.</p> <p>c: Die einarmige Kohorte 3 ist aufgrund der Kombinationstherapie mit Venetoclax nicht bewertungsrelevant und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm A/C ^a Zanubrutinib	Arm B BR	ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc
SEQUOIA	<u>Zanubrutinib (p. o.)</u> 160 mg Zanubrutinib 2x täglich zur oralen Einnahme bis zur Krankheits- progression oder nicht akzeptabler Toxizität	<u>Bendamustin (i. v.)</u> Tag 1 und 2 für 6 Zyklen: 90 mg/m ² <u>Rituximab (i. v.)</u> Zyklus 1 Tag 0: 375 mg/m ² Zyklen 2-6 Tag 1: 500 mg/m ²	Ein Zyklus entspricht 28 Tagen (4 Wochen)
a: Die entsprechende Intervention wurden für die Behandlungsarme der Kohorten 1 und 2 gleich dosiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kohorte 1) – Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren

Charakteristikum	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)
Demografie		
Alter (in Jahren)		
n	104	106
MW (SD)	69,96 (7,496)	69,97 (8,172)
Median (Min; Max)	71,00 (46,0; 86,0)	70,50 (35,0; 87,0)
Altersgruppe (n (%))		
< 65 Jahre	18 (17,3)	18 (17,0)
≥ 65 bis < 74 Jahre	60 (57,7)	59 (55,7)
≥ 75 Jahre	26 (25,0)	29 (27,4)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	63 (60,6)	62 (58,5)
Weiblich	41 (39,4)	44 (41,5)
Geografische Region ^a (n (%))		
Europa	74 (71,2)	74 (69,8)
Asien-Pazifik-Raum	15 (14,4)	19 (17,9)
Nordamerika	15 (14,4)	13 (12,3)

Charakteristikum	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)
Abstammung (n (%))		
Kaukasisch	94 (90,4)	89 (84,0)
Asiatisch	1 (1,0)	6 (5,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (1,0)	0 (0,0)
Nicht berichtet	6 (5,8)	10 (9,4)
Unbekannt	2 (1,9)	1 (0,9)
Ethnizität (n (%))		
Nicht hispanisch - oder lateinamerikanisch	90 (86,5)	93 (87,7)
Hispanisch - oder lateinamerikanisch	2 (1,9)	2 (1,9)
Nicht berichtet/unbekannt	12 (11,5)	11 (10,4)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS (n (%))		
0	52 (50,0)	50 (47,2)
1	48 (46,2)	45 (42,5)
2	4 (3,8)	11 (10,4)
Krebsart (n (%))		
CLL	93 (89,4)	95 (89,6)
SLL	11 (10,6)	11 (10,4)
Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)		
n	104	106
MW (SD)	60,23 (55,016)	43,52 (42,363)
Median (Min; Max)	48,54 (0,9; 226,3)	31,90 (1,2; 231,4)
Bulky Disease (n (%))		
Zielläsion mit ≥ 5 cm		
Ja	20 (19,2)	25 (23,6)
Nein	84 (80,8)	81 (76,4)
Zielläsion mit ≥ 10 cm		
Ja	5 (4,8)	2 (1,9)
Nein	99 (95,2)	104 (98,1)
Krankheitsstadium CLL zu Studienbeginn (n (%)) ^b		
Binet A	13 (14,0)	10 (10,5)
Binet B	45 (48,4)	53 (55,8)
Binet C	35 (37,6)	32 (33,7)
Krankheitsstadium SLL zu Studienbeginn (n (%)) ^c		
Binet A	3 (27,3)	2 (18,2)
Binet B	5 (45,5)	6 (54,5)
Binet C	3 (27,3)	3 (27,3)

Charakteristikum	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)
Zytopenie ^d (n (%))		
Ja	49 (47,1)	50 (47,2)
Nein	55 (52,9)	56 (52,8)
β2-Mikroglobulin		
n	101	103
MW (SD)	4,38 (3,842)	4,26 (2,581)
Median (Min; Max)	3,61 (1,5; 38,0)	3,60 (0,7; 21,0)
≤ 3,5 mg/l	47 (45,2)	49 (46,2)
> 3,5 mg/l	54 (51,9)	54 (50,9)
Del(11q) (n (%))		
ja	11 (10,6)	13 (12,3)
nein	93 (89,4)	93 (87,7)
Del(13q) ^e (n (%))		
ja	69 (66,3)	66 (62,3)
nein	35 (33,7)	40 (37,7)
Trisomie-12-Status (n (%))		
Ja	14 (13,5)	17 (16,0)
Nein	90 (86,5)	89 (84,0)
Komplexer Karyotyp (n (%))		
< 3 Abnormalitäten	51 (49,0)	45 (42,5)
≥ 3 Abnormalitäten	7 (6,7)	5 (4,7)
Fehlend	46 (44,2)	56 (52,8)
Komplexer Karyotyp (n (%))		
< 5 Abnormalitäten	57 (54,8)	49 (46,2)
≥ 5 Abnormalitäten	1 (1,0)	1 (0,9)
Fehlend	46 (44,2)	56 (52,8)
Datenschnitt: 07.03.2022		
a: Die Regionen „Australien/Neuseeland“ und „Asien“ sind in der Region „Asien-Pazifik“ zusammengefasst.		
b: Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit CLL.		
c: Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit SLL.		
d: Eine Zytopenie ist wie folgt definiert: Hämoglobin ≤ 110 g/l oder Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /l oder absolute Neutrophilenzahl ≤ 1,5 x 10 ⁹ /l.		
e: Basierend auf den Ergebnissen der Monosomie 13q-Mutation.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (3)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie SEQUOIA ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase III-Studie. Es wurden erwachsene Patienten mit einer CLL oder SLL-Diagnose nach iwCLL-Kriterien eingeschlossen, die noch keine Vorbehandlung erhalten hatten. Eine Behandlungsbedürftigkeit sollte ebenfalls gemäß der iwCLL-Kriterien festgestellt werden (14). Ziel der Studie war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin und Rituximab zu bestimmen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Zanubrutinib und BR randomisiert.

Stratifizierungsfaktoren für die Kohorte 1 und 1a waren das Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), das Binet-Stadium (C vs. A oder B) und der IGHV-Status (mutiert vs. unmutiert). Für die Kohorte 1 wurde zudem noch nach geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) stratifiziert. Im Zanubrutinib-Arm nahmen die Patienten 160 mg Zanubrutinib zweimal täglich in Kapselform mit Wasser ein. Patienten, die in den BR-Arm randomisiert wurden, erhielten Bendamustin intravenös mit einer Konzentration von 90 mg/m²/Tag an den ersten beiden Tagen jedes Zyklus für 6 Zyklen und Rituximab intravenös mit einer Konzentration von 375 mg/m²/Tag an Tag 0 von Zyklus 1 und mit einer Konzentration von 500 mg/m²/Tag an Tag 1 für die Zyklen 2 bis 6.

Es konnten erwachsene Männer und Frauen mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 und einer Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten, die eine behandlungsbedürftige CLL oder SLL aufwiesen, in die Studie eingeschlossen werden. Ausgeschlossen waren Patienten, die eine vorangegangene systemische Therapie für CLL/SLL erhalten hatten oder die eine bekannte Prolymphozyten-Leukämie, ein vergangenes oder akutes Richter-Syndrom oder ein bekanntes Lymphom des Zentralnervensystems (ZNS) oder eine ZNS-Leukämie aufwiesen.

Eine klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung, eine Tumorerkrankung, die in den letzten drei Jahren aufgetreten ist, eine Blutungserkrankung, ein Schlaganfall in der medizinischen Vorgeschichte, eine starke Lungenerkrankung oder eine schwerwiegende Infektion waren ebenfalls Ausschlussgründe. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Die Bewertung des Ansprechens und der Krankheitsprogression wurde anhand der iwCLL-Kriterien mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation bei Patienten mit SLL vorgenommen (9, 13-15). Die Evaluation dieser Endpunkte erfolgte unabhängig durch eine ICR. Es wurden dieselben Methoden zur Baseline und im Studienverlauf verwendet.

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse der zugeschnittenen Teilpopulation der Patienten ohne genetische Risikofaktoren und die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind (Abschnitt 4.3.1), sowie ergänzend im Abschnitt 4.4.2 Daten für Patienten, die eine del(17p) aufweisen, dargestellt.

Die erste Interimsanalyse erfolgte zum Datenschnitt vom 07.05.2021, die zweite Interimsanalyse zum Datenschnitt vom 07.09.2021. In Anhang 4-G werden Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.05.2021 dargestellt. Im Abschnitt 4.3.1 sind Ergebnisse der Interimsanalyse des Datenschnitts vom 07.03.2022 dargestellt. Die finale Analyse war für den Zeitpunkt geplant, wenn 118 PFS-Ereignisse in Kohorte 1 aufgetreten sind.

Studienpopulation

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika waren in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten (Kohorte 1) der ITT-Population im Allgemeinen zwischen den beiden Studienarmen ausgewogen. Das mediane Alter lag bei 71,00 Jahren (Min; Max: 46,0; 86,0) im Zanubrutinib-Arm und bei 70,50 Jahren (Min; Max: 35,0; 87,0) im BR-Arm. In beiden Armen waren mehr Männer (60,6 % im Zanubrutinib-Arm sowie 58,5 % im BR-Arm) als Frauen eingeschlossen. Die Mehrheit der Patienten stammte aus Europa (71,2 % im Zanubrutinib-Arm und 69,8 % im BR-Arm) und waren kaukasischer Abstammung (90,4 % bzw. 84,0 %).

Die mediane Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung betrug im Zanubrutinib-Arm 48,54 Monate (Min; Max: 0,9; 226,3). Im BR-Arm lag diese Zeit im Median bei 31,90 Monaten (Min; Max: 1,2; 231,4). Sowohl im Zanubrutinib-Arm als auch im BR-Arm litt der Großteil der Patienten an einer CLL (89,4 % bzw. 89,6 %) während nur wenige Patienten eine diagnostizierte SLL aufwiesen. Dabei wiesen einen ECOG-Performance Status von null, eins bzw. zwei im Zanubrutinib-Arm 50,0 %, 46,2 % und 3,8 % der Patienten sowie im BR-Arm 47,2 %, 42,5 % und 10,4 % der Patienten auf.

Der Anteil an Patienten mit einem Bulky-Disease und einer Zielläsion von ≥ 5 cm bzw. ≥ 10 cm lag im Zanubrutinib-Arm bei 19,2 % und 4,8 % sowie im BR-Arm bei 23,6 % respektive 1,9 %. Der Großteil der Patienten mit CLL wies in beiden Studienarmen zu Studienbeginn ein Binet-Stadium von B oder C auf (48,4 % bzw. 37,6 % im Zanubrutinib-Arm und 55,8 % sowie 33,7 % im BR-Arm). Ein Binet-Stadium B wiesen 45,5 % bzw. 54,5 % der Patienten mit SLL im Zanubrutinib- und BR-Arm sowie 27,3 % ein Binet-Stadium C in beiden Studienarmen auf.

Von einer Zytopenie waren 47,1 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm und 47,2 % der Patienten im BR-Arm betroffen. Die mediane Konzentration des $\beta 2$ -Mikroglobulin lag bei 3,61 mg/l (Min; Max: 1,5; 38,0) im Zanubrutinib-Arm und bei 3,60 mg/l (Min; Max: 0,7; 21,0) im BR-Arm. Eine del(11q) wurde bei 10,6 % und eine del(13q) bei 66,3 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm bzw. bei 12,3 % und 62,3 % der Patienten im Kontrollarm nachgewiesen. Einen normalen Trisomie-12-Status wiesen 86,5 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm und 84,0 % der Patienten im BR-Arm auf.

Ein komplexer Karyotyp mit drei oder mehr chromosomalen Aberrationen zeigte sich bei 6,7 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm und 1,0 % der Patienten wiesen fünf oder mehr Aberrationen auf, im BR-Arm war das bei 4,7 % bzw. 0,9 % der Patienten der Fall.

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patientencharakteristika sind Tabelle 4-12 zu entnehmen.

Tabelle 4-13: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren

Kategorie	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)
Disposition		
Anzahl der randomisierten Patienten, n (%)	104 (100,0)	106 (100,0)
Randomisiert, nicht behandelt	0 (0,0)	5 (4,7)
Anzahl der behandelten Patienten (SAS)	104 (100,0)	101 (95,3)
Behandlungsabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben	17 (16,3)	101 (95,3)
Abgeschlossen	0 (0,0)	83 (78,3)
UE	11 (10,6)	14 (13,2)
UE in Zusammenhang mit COVID-19	6 (5,8)	0 (0,0)
Krankheitsprogression	4 (3,8)	0 (0,0)
Andere Gründe	1 (1,0)	2 (1,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1 (1,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	0 (0,0)

Kategorie	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)
Studienabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben	10 (9,6)	21 (19,8)
Tod	6 (5,8)	10 (9,4)
UE in Zusammenhang mit COVID-19	5 (4,8)	2 (1,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	4 (3,8)	8 (7,5)
Andere Gründe	0 (0,0)	3 (2,8)
Crossover		
Anzahl der Patienten, die in den Zanubrutinib-Arm gewechselt sind	-	9 (8,5)
Datenschnitt: 07.03.2022		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		
Quelle: (3)		

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren

Kategorie	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)
Behandlungsdauer (in Monaten)		
n	104	101
MW (SD)	34,76 (8,451)	7,72 (10,471)
Median (Min; Max)	36,25 (6,6; 47,5)	4,83 (0,1; 47,6)
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
Gesamtüberleben		
n	104	106
MW (SD)	35,24 (6,942)	32,16 (10,808)
Median (Min; Max)	36,24 (7,7; 47,0)	34,50 (0,0; 47,7)
PFS		
n	104	106
MW (SD)	32,58 (8,123)	28,88 (11,394)
Median (Min; Max)	33,54 (6,7; 45,1)	33,23 (0,0; 45,6)
Gesamtansprechen (Prüfarzt)		
n	104	106
MW (SD)	32,55 (8,147)	28,28 (11,945)
Median (Min; Max)	33,54 (6,7; 45,1)	33,15 (0,0; 45,6)
EQ-5D VAS		
n	104	106
MW (SD)	31,60 (8,764)	28,11 (11,857)
Median (Min; Max)	33,40 (0,0; 44,7)	33,18 (0,0; 44,6)

Kategorie	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)
EORTC QLQ-C30		
n	104	106
MW (SD)	31,46 (8,783)	27,96 (11,877)
Median (Min; Max)	33,36 (0,0; 44,7)	33,18 (0,0; 44,6)
UE		
n	104	106
MW (SD)	34,95 (8,248)	7,17 (1,933)
Median (Min; Max)	36,34 (7,5; 47,6)	7,75 (0,0; 9,5)
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten)		
n	104	105
MW (SD)	36,00 (6,945)	33,45 (11,308)
Median (Min; Max)	36,53 (7,7; 48,3)	35,81 (0,0; 48,0)
Datenschnitt: 07.03.2022		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (3)		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SEQUOIA ist eine multizentrische Phase III-Studie, die in 153 Studienzentren weltweit durchgeführt wurde. Die meisten der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren wurden in Europa und Nordamerika eingeschlossen (Zanubrutinib-Arm: 85,5 %; BR-Arm: 82,1 %) und sind überwiegend kaukasischer Abstammung (Zanubrutinib-Arm: 90,4 %; BR-Arm: 84,0 %).

Die Geschlechterverteilung innerhalb der Studie deckt sich mit der Schätzung des RKI sowie der für Modul 3B durchgeführten retrospektiven Krankenkassen-Datenanalyse, die zeigen, dass der Anteil an männlichen Personen, die an einer CLL erkranken, höher ist (39, 40).

Das mediane Erkrankungsalter der CLL liegt gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e.V. (DGHO) bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen (22). In der Studie SEQUOIA betrug das mediane Alter bei Studieneinschluss etwa 71 Jahre in beiden Behandlungsarmen und deckt sich somit weitgehend mit dem deutschen Versorgungskontext.

Durch die bei den Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigten iwCLL-Kriterien zur Diagnosestellung und zur Behandlungsbedürftigkeit der eingeschlossenen Patienten mit CLL werden auch die Empfehlungen der in Deutschland geltenden DGHO-Leitlinie berücksichtigt. Darüber hinaus ist die Kombinationstherapie BR für FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren gemäß DGHO-Leitlinie empfohlen (22).

Auf Basis der hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patientencharakteristika der SEQUOIA-Studienpopulation mit Patienten mit CLL in Deutschland sowie dem fast ausschließlichen kaukasischen Patientenkollektiv in der Studie ist davon auszugehen, dass die klinischen Ergebnisse der Studie SEQUOIA auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SEQUOIA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie SEQUOIA (Kohorte 1) ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase III-Studie. Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte mithilfe einer IRT im Verhältnis von 1:1. Für die internationale Kohorte 1 erfolgte die Stratifizierung nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Binet-Stadium (C vs. A oder B), IGHV-Status (mutiert vs. unmutiert) und geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch-pazifischer Raum).

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder das Studienpersonal noch die Patienten gegenüber der jeweiligen Intervention verblindet. Zur Sicherung der Datenintegrität wurde jedoch der Zugang zu patientenindividuellen Daten kontrolliert. Die Mitarbeiter des Sponsors, die die Durchführung der Studie überwachen oder die Daten analysierten bzw. zusammenfassten, erhielten vor der Sperrung der Studiendatenbank keinen Zugang zu den aggregierten Wirksamkeitsdaten nach Behandlungsarmen. Die Auswertungen zum PFS und Gesamtansprechen wurden von einer verblindeten ICR durchgeführt, um eine hohe Datenqualität zu gewährleisten. Es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte, die ein hohes Verzerrungspotenzial begründen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als **niedrig** eingestuft.

Die Implikationen des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial einzelner Endpunkte werden auf Endpunktebene diskutiert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	ORR	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30	UE
SEQUOIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert						

4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z. B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Endpunkt OS

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA	<p>OS</p> <p>Das OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten oder von denen nicht bekannt war, ob sie verstorben waren, wurden zu dem letzten Datum zensiert, zu dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte unverblindet durch einen Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt OS ist eindeutig definiert und kann objektiv und eindeutig bewertet werden, sodass sich auch bei einem unverblindeten Studiendesign kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Die Analyse des OS erfolgte anhand der Teilpopulation an FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren gemäß dem ITT-Prinzip und mithilfe adäquater statistischer Methoden. Für den Endpunkt OS konnte anhand der Studiendokumente sowie der Publikation (38) eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Patienten, die eine Behandlung mit BR erhielten, hatten die Möglichkeit, in den Zanubrutinib-Arm zu wechseln. Insgesamt hatten 9 Patienten (8,5 %) im BR-Arm bis zum Datenschnitt vom 07.03.2022 in den Zanubrutinib-Arm gewechselt. Dies kann zu einer Verzerrung des Endpunkts OS zuungunsten von Zanubrutinib führen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die in den Zanubrutinib-Arm wechselten, wird nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt OS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
OS	6/104 (5,8)	NE [NE; NE]	10/106 (9,4)	NE [NE; NE]	0,54 [0,20; 1,49] 0,1129
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl an Patienten mit Ereignis Tod					
b: Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.					
c: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Das HR ist das Verhältnis des Risikos im Zanubrutinib-Arm geteilt durch das Risiko im BR-Arm.					
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Zum Datenschnitt vom 07.03.2022 waren im Zanubrutinib-Arm 5,8 % und im BR-Arm 9,4 % der Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib gegenüber einer Behandlung mit BR (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,20; 1,49]; p = 0,1129) (Tabelle 4-19).

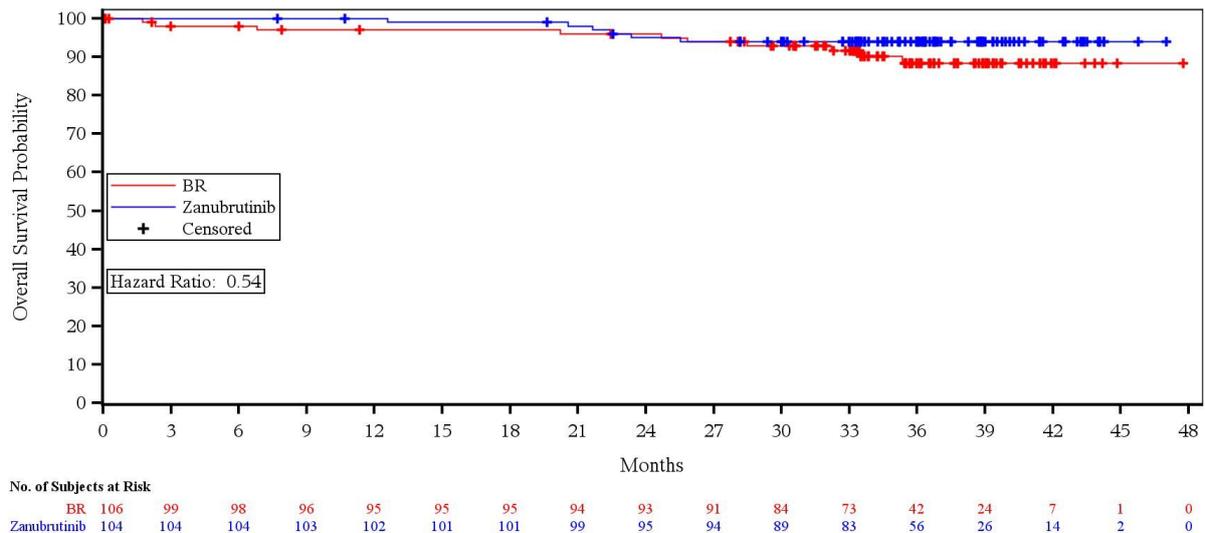


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt PFS

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA	<p>PFS</p> <p>Das PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, bei denen kein Progressionsereignis festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Krankheitsbewertung zur Baseline: Datum der Randomisierung • Erhalt einer neuen CLL/SLL-Therapie vor Auftreten einer Krankheitsprogression: Datum der letzten Tumoruntersuchung vor Beginn der Folgetherapie^a • Krankheitsprogression oder Tod unmittelbar nach ≥ 2 aufeinanderfolgend verpassten Krankheitsbewertungen: Datum der letzten Krankheitsbewertung ohne bestätigte Krankheitsprogression^b • Nicht verstorben und ohne bestätigte Krankheitsprogression: Datum der letzten Visite <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Krankheitsprogression wurde anschließend verblindet durch eine ICR gemäß den modifizierten Kriterien der iwCLL mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation bei Patienten mit SLL ausgewertet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>a: Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression innerhalb von 30 Tagen oder Tod innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der der Folgetherapie werden nicht zensiert. Die Zensierung des Ereignisses eines Patienten zu einem Zeitpunkt, der nahe am Datum der Krankheitsprogression oder dem Todesdatum des Patienten liegt, fällt unter informative Zensierung und verzerrt den Behandlungseffekt. Eine Überschätzung des Endpunktes PFS ist durch Zählung dieser Ereignisse unwahrscheinlich.</p> <p>b: Für die Beurteilung durch den Prüfarzt ist eine nicht bestätigte Krankheitsprogression jegliche Angabe außer „Krankheitsprogression“ oder „nicht durchgeführt“.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PFS wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter und objektiver Kriterien festgestellt. Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde durch eine ICR sichergestellt, sodass sich aufgrund des unverblindeten Studiendesigns kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Die Analysen erfolgten anhand der Teilpopulation von FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren gemäß dem ITT-Prinzip und mithilfe adäquater statistischer Methoden. Für den Endpunkt PFS konnte anhand der Studiendokumente sowie der Publikation (38) eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
PFS	13/104 (12,5)	NE [NE; NE]	29/106 (27,4)	44,0 [39,2; NE]	0,37 [0,19; 0,70] 0,0009
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl an Patienten mit Krankheitsprogression oder Ereignis Tod					
b: Der Median wurde nach der Kaplan-Meier-Methode sowie das 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet.					
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Für den Endpunkt PFS zeigte sich zum Datenschnitt vom 07.03.2022 ein statistisch signifikanter Vorteil von Zanubrutinib gegenüber BR (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,70]; p = 0,0009). Im Zanubrutinib erlitten 12,5 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben. Im Kontrollarm wurde bei 27,4 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder das Ereignis Tod beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde im Zanubrutinib-Arm nicht erreicht und betrug im BR-Arm 44,0 Monate (Tabelle 4-22).

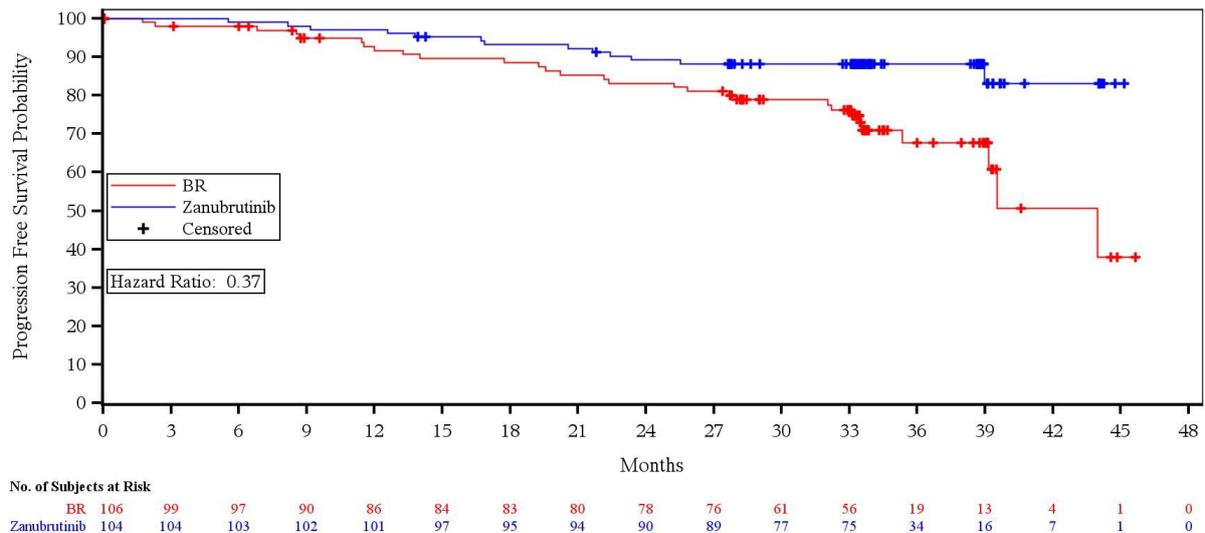


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Morbidität: Gesamtansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtansprechen – RCT

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA	<p>Gesamtansprechen</p> <p>Das Gesamtansprechen ist definiert als Anteil an Patienten mit CLL mit vollständigem Ansprechen, vollständigem Ansprechen mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks, partiellem Ansprechen sowie partiellem Ansprechen mit Lymphozytose. Für Patienten mit SLL ist das Gesamtansprechen definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem und partiellem Ansprechen.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte durch eine ICR. Dabei wurde das Gesamtansprechen für Patienten mit CLL anhand der iwCLL-Kriterien von 2008 mit Modifikation für behandlungsbedingte Lymphozytosen und für Patienten mit SLL nach der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL ausgewertet und kategorisiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Berechnung der OR, RR und RD erfolgte mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtansprechen wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien ausgewertet. Die objektive Beurteilung des Gesamtansprechens wurde durch eine ICR gewährleistet, sodass sich aufgrund des unverblindeten Studiendesigns kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Die Analysen erfolgten anhand der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren gemäß dem ITT-Prinzip und mithilfe adäquater statistischer Methoden. Für den Endpunkt Gesamtansprechen konnte anhand der Studiendokumente sowie der Publikation (38) eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib	BR	Zanubrutinib vs. BR		
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b
			p-Wert ^c		
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Gesamtansprechen	103/104 (99,0)	97/106 (91,5)	1,08 [1,02; 1,15]	9,63 [1,19; 77,82]	7,5 [1,9; 13,1]
			0,0107		
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ansprechen/Gesamtanzahl Patienten im Studienarm.					
b: Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und den Mantel-Haenszel Konfidenzintervallen. Für OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen.					
c: Der p-Wert wurde mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

In der Studienpopulation zeigten 103 Patienten (99,0 %) des Zanubrutinib-Arms und 97 Patienten des Kontrollarms (91,5 %) ein Gesamtansprechen (Tabelle 4-25). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Zanubrutinib (RR [95 %-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; p = 0,0107).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von EQ-5D VAS – RCT

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA	<p>EQ-5D VAS</p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Bewertung des patientenberichteten Gesundheitszustandes. Es erfolgt die Darstellung der EQ-5D VAS. Mithilfe der VAS kann der Patient selbständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) einordnen.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen für insgesamt 96 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation erhoben. Nachfolgend ist die Erhebung bis zur Krankheitsprogression alle 24 Wochen fortgesetzt worden.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studie verbliebenen Patienten berechnet.</p> <p><i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte):</i></p> <p>Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve (Anhang 4-G).</p> <p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline:</i></p> <p>Die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mittels MMRM-Modell berechnet. Ergebnisse von Visiten mit mindestens 20 Patienten werden in das Modell aufgenommen, und wiederholte Messungen auf Patientenebene mit einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzstruktur durchgeführt, um Konvergenzprobleme zu vermeiden. Darüber hinaus erfolgte eine grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf (Anhang 4-G).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde unverblindet durch die Patienten erhoben. Die Analysen erfolgten anhand der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren gemäß dem ITT-Prinzip und mithilfe adäquater statistischer Methoden. Für den Endpunkt EQ-5D VAS konnte anhand der Studiendokumente eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign und daraus resultierender Kenntnis der Intervention kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial entsprechend als hoch bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib	BR	Zanubrutinib	BR
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren				
Baseline	104	106	99 (95,2)	88 (83,0)
Zyklus 4	104	97	96 (92,3)	86 (88,7)
Zyklus 7	104	97	92 (88,5)	83 (85,6)
Zyklus 10	103	95	94 (91,3)	83 (87,4)
Zyklus 13	101	91	93 (92,1)	72 (79,1)
Zyklus 16	99	89	89 (89,9)	71 (79,8)
Zyklus 19	97	89	85 (87,6)	76 (85,4)
Zyklus 22	96	87	89 (92,7)	69 (79,3)
Zyklus 25	94	87	88 (93,6)	68 (78,2)
Zyklus 31	90	83	83 (92,2)	70 (84,3)
Zyklus 37	83	67	71 (85,5)	59 (88,1)
Zyklus 43	42	25	36 (85,7)	19 (76,0)
Zyklus 49	7	3	4 (57,1)	2 (66,7)
Datenschnitt: 07.03.2022				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (3)				

In Tabelle 4-28 sind die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS dargestellt. Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Zyklus 43 im Zanubrutinib-Arm konstant über 80 % und im BR-Arm konstant über 70 %. Im Zyklus 49 fiel die Rücklaufquote im Zanubrutinib-Arm auf 57,1 % und im BR-Arm auf 66,7 % ab.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
EQ-5D VAS	34/104 (32,7)	NE [38,9; NE]	22/106 (20,8)	NE [NE; NE]	1,24 [0,72; 2,12] 0,4308
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm.					
b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

In den Ereigniszeitanalysen zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes (MID \geq 15 Punkte) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,24 [0,72; 2,12]; p = 0,4308). Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-29).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren								
EQ-5D VAS	98/104	76,0 (17,06)	5,2 (1,17)	84/106	72,5 (20,25)	5,3 (1,28)	-0,1 [-3,5; 3,3] 0,9449	-0,01 [-0,25; 0,23]
Datenschnitt: 07.03.2022								
a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.								
b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline								
c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm								
d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib-Behandlungsarm und dem BR-Behandlungsarm.								
e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.								
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (3)								

Es liegt kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (Tabelle 4-30).

Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf ist in Anhang 4-G zu finden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, welches zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Die Symptomskalen und Einzelsymptome sowie das Item zu den finanziellen Schwierigkeiten werden der Morbidität zugeordnet. Die 4 Punkteskala (eins „überhaupt nicht“ bis vier „sehr viel“) wird für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert. <u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen für insgesamt 96 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Nachfolgend wurden die Daten bis zur Krankheitsprogression alle 24 Wochen fortlaufend erhoben.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studie verbliebenen Patienten berechnet.</p> <p><i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte):</i></p> <p>Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve (Anhang 4-G).</p> <p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline:</i></p> <p>Die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mittels MMRM-Modell berechnet. Ergebnisse von Visiten mit mindestens 20 Patienten werden in das Modell aufgenommen, und wiederholte Messungen auf Patientenebene mit einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzstruktur durchgeführt, um Konvergenzprobleme zu vermeiden. Darüber hinaus erfolgte eine grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf (Anhang 4-G).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) erfolgte unverblindet durch die Patienten. Die Analysen wurden anhand der Teilpopulation an FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren gemäß dem ITT-Prinzip und mithilfe adäquater statistischer Methoden durchgeführt. Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) konnte anhand der Studiendokumente eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign und daraus resultierender Kenntnis der Intervention kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial entsprechend als hoch bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib	BR	Zanubrutinib	BR
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren				
Baseline	104	106	95 (91,3)	85 (80,2)
Zyklus 4	104	97	92 (88,5)	85 (87,6)
Zyklus 7	104	97	92 (88,5)	83 (85,6)
Zyklus 10	103	95	93 (90,3)	80 (84,2)
Zyklus 13	101	91	91 (90,1)	70 (76,9)
Zyklus 16	99	89	89 (89,9)	69 (77,5)
Zyklus 19	97	89	83 (85,6)	73 (82,0)
Zyklus 22	96	87	88 (91,7)	68 (78,2)
Zyklus 25	94	87	86 (91,5)	69 (79,3)
Zyklus 31	90	82	82 (91,1)	68 (82,9)
Zyklus 37	83	69	70 (84,3)	59 (85,5)
Zyklus 43	42	25	35 (83,3)	19 (76,0)
Zyklus 49	7	3	4 (57,1)	2 (66,7)
Datenschnitt: 07.03.2022				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (3)				

Tabelle 4-33 zeigt die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Zyklus 43 im Zanubrutinib-Arm konstant über 80 % und im BR-Arm konstant über 70 %. Im Zyklus 49 fiel die Rücklaufquote im Zanubrutinib-Arm auf 57,1 % und im BR-Arm auf 66,7 % ab.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Fatigue	58/104 (55,8)	19,4 [11,2; 30,8]	48/106 (45,3)	11,1 [5,9; 33,2]	0,85 [0,58; 1,25] 0,4150
Übelkeit und Erbrechen	30/104 (28,8)	NE [NE; NE]	27/106 (25,5)	NE [38,9; NE]	0,83 [0,49; 1,40] 0,4913
Schmerzen	64/104 (61,5)	11,6 [5,9; 19,7]	49/106 (46,2)	12,2 [8,4; 22,2]	1,12 [0,77; 1,63] 0,5408
Appetitverlust	33/104 (31,7)	NE [36,3; NE]	31/106 (29,2)	NE [30,7; NE]	0,75 [0,46; 1,23] 0,2526
Diarrhö	37/104 (35,6)	39,3 [33,4; NE]	32/106 (30,2)	NE [21,7; NE]	0,90 [0,56; 1,44] 0,6545
Dyspnoe	42/104 (40,4)	NE [25,1; NE]	30/106 (28,3)	NE [33,3; NE]	1,13 [0,71; 1,80] 0,6171
Schlaflosigkeit	49/104 (47,1)	30,5 [16,9; NE]	35/106 (33,0)	39,3 [21,8; NE]	1,06 [0,69; 1,64] 0,7903
Obstipation	35/104 (33,7)	NE [36,0; NE]	29/106 (27,4)	NE [27,7; NE]	0,95 [0,58; 1,55] 0,8267
Finanzielle Schwierigkeiten	18/104 (17,3)	NE [NE; NE]	20/106 (18,9)	NE [39,3; NE]	0,71 [0,37; 1,34] 0,2883
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm.					
b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Die Ereigniszeitanalysen des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) weisen in keiner der einzelnen Komponenten auf einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf eine klinisch relevante Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) zwischen den beiden Behandlungsarmen hin (Tabelle 4-34).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren								
Fatigue	96/104	28,9 (23,17)	-5,1 (1,48)	84/106	28,1 (21,29)	-7,2 (1,61)	2,1 [-2,2; 6,4] 0,3351	0,11 [-0,12; 0,34]
Übelkeit und Erbrechen	96/104	3,6 (10,32)	-1,2 (0,50)	84/106	3,4 (8,49)	-0,7 (0,56)	-0,5 [-1,9; 1,0] 0,5173	-0,05 [-0,21; 0,11]
Schmerzen	95/104	16,3 (23,32)	3,2 (1,54)	83/106	11,6 (18,90)	1,5 (1,67)	1,7 [-2,8; 6,2] 0,4589	0,09 [-0,14; 0,32]
Appetitverlust	96/104	10,1 (21,69)	-5,8 (1,05)	84/106	13,5 (22,62)	-5,3 (1,15)	-0,5 [-3,5; 2,6] 0,7589	-0,03 [-0,23; 0,17]
Diarrhö	96/104	6,9 (15,98)	0,2 (0,95)	84/106	6,0 (15,66)	0,5 (1,04)	-0,3 [-3,0; 2,5] 0,8535	-0,02 [-0,21; 0,17]
Dyspnoe	95/104	20,4 (27,63)	-1,0 (1,57)	84/106	13,1 (20,71)	-5,0 (1,70)	4,0 [-0,5; 8,6] 0,0843	0,20 [-0,03; 0,43]
Schlaflosigkeit	96/104	29,2 (29,52)	-4,3 (1,61)	84/106	22,6 (27,46)	-6,7 (1,76)	2,3 [-2,4; 7,0] 0,3319	0,10 [-0,10; 0,31]
Obstipation	96/104	13,5 (25,86)	-0,8 (1,35)	84/106	10,3 (20,68)	-2,0 (1,47)	1,3 [-2,7; 5,2] 0,5298	0,07 [-0,15; 0,29]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SEQUOIA	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
Finanzielle Schwierigkeiten	96/104	9,7 (22,12)	-2,9 (1,41)	83/106	8,8 (22,14)	-0,3 (1,54)	-2,6 [-6,7; 1,5] 0,2210	-0,15 [-0,39; 0,09]
<p>Datenschnitt: 07.03.2022</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline</p> <p>c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm.</p> <p>d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib-Behandlungsarm und dem BR-Behandlungsarm.</p> <p>e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>								

Anhand Tabelle 4-35 wird ersichtlich, dass keine klinisch relevanten Veränderungen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) vorliegen.

Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf ist in Anhang 4-G zu finden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – RCT

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA	<p>EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, welches zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Die Funktionsskalen sowie das Item zum allgemeinen Gesundheitszustand werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die 4 Punkteskala (eins „überhaupt nicht“ bis vier „sehr viel“) wird für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen für insgesamt 96 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Nachfolgend wurden die Daten bis zur Krankheitsprogression alle 24 Wochen fortlaufend erhoben.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studie verbliebenen Patienten berechnet.</p> <p><i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte):</i></p> <p>Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet. Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve (Anhang 4-G).</p> <p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline:</i></p> <p>Die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mittels MMRM-Modell berechnet. Ergebnisse von Visiten mit mindestens 20 Patienten werden in das Modell aufgenommen, und wiederholte Messungen auf Patientenebene mit einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzstruktur durchgeführt, um Konvergenzprobleme zu vermeiden. Darüber hinaus erfolgte eine grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf (Anhang 4-G).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) wurde unverblindet durch die Patienten erhoben. Die Analysen erfolgten anhand der Teilpopulation an FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren gemäß dem ITT-Prinzip und mithilfe adäquater statistischer Methoden. Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) konnte anhand der Studiendokumente eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign und daraus resultierender Kenntnis der Intervention kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial entsprechend als hoch bewertet werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib	BR	Zanubrutinib	BR
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren				
Baseline	104	106	95 (91,3)	85 (80,2)
Zyklus 4	104	97	92 (88,5)	85 (87,6)
Zyklus 7	104	97	92 (88,5)	83 (85,6)
Zyklus 10	103	95	93 (90,3)	80 (84,2)
Zyklus 13	101	91	91 (90,1)	70 (76,9)
Zyklus 16	99	89	89 (89,9)	69 (77,5)
Zyklus 19	97	89	83 (85,6)	73 (82,0)
Zyklus 22	96	87	88 (91,7)	68 (78,2)
Zyklus 25	94	87	86 (91,5)	69 (79,3)
Zyklus 31	90	82	82 (91,1)	68 (82,9)
Zyklus 37	83	69	70 (84,3)	59 (85,5)
Zyklus 43	42	25	35 (83,3)	19 (76,0)
Zyklus 49	7	3	4 (57,1)	2 (66,7)
Datenschnitt 07.03.2022				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (3)				

Tabelle 4-38 zeigt die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Zyklus 43 im Zanubrutinib-Arm konstant über 80 % und im BR-Arm konstant über 70 %. Im Zyklus 49 fiel die Rücklaufquote im Zanubrutinib-Arm auf 57,1 % und im BR-Arm auf 66,7 % ab.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Allgemeiner Gesundheitszustand	50/104 (48,1)	30,8 [14,1; NE]	42/106 (39,6)	33,1 [8,4; NE]	0,91 [0,60; 1,37] 0,6403
Physische Funktion	38/104 (36,5)	38,9 [33,3; NE]	32/106 (30,2)	NE [19,6; NE]	0,84 [0,52; 1,34] 0,4605
Rollenfunktion	46/104 (44,2)	33,7 [22,2; NE]	48/106 (45,3)	16,4 [8,3; 28,3]	0,61 [0,41; 0,92] 0,0164
Kognitive Funktion	63/104 (60,6)	16,6 [10,3; 20,1]	46/106 (43,4)	14,2 [11,6; 24,9]	1,15 [0,79; 1,68] 0,4784
Emotionale Funktion	38/104 (36,5)	NE [33,2; NE]	33/106 (31,1)	NE [22,2; NE]	0,91 [0,57; 1,45] 0,6926
Soziale Funktion	49/104 (47,1)	30,8 [17,3; NE]	48/106 (45,3)	14,2 [6,6; 30,6]	0,69 [0,46; 1,03] 0,0700
Datenschnitt 07.03.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm.					
b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Bei der Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) zeigte sich für die Funktionsskala Rollenfunktion (Zanubrutinib: 44,2 % vs. BR: 45,3 %; HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92]; p = 0,0164) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Zanubrutinib. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) betrug 33,7 Monate im Zanubrutinib-Arm und 16,4 Monate im BR-Arm (Tabelle 4-39).

Bei den weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dem allgemeinen Gesundheitszustand waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Zanubrutinib und BR zu verzeichnen (Tabelle 4-39).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren								
Allgemeiner Gesundheitszustand	97/104	72,1 (18,94)	2,8 (1,32)	84/106	71,6 (21,46)	2,6 (1,44)	0,2 [-3,6; 4,0] 0,9128	0,01 [-0,21; 0,23]
Physische Funktion	96/104	81,2 (20,08)	2,4 (1,24)	84/106	82,9 (18,79)	2,2 (1,34)	0,2 [-3,4; 3,9] 0,8920	0,02 [-0,23; 0,27]
Rollenfunktion	97/104	81,3 (26,05)	3,0 (1,60)	84/106	84,7 (23,03)	2,9 (1,74)	0,1 [-4,5; 4,8] 0,9602	0,01 [-0,22; 0,23]
Kognitive Funktion	96/104	89,4 (15,51)	-2,8 (1,02)	84/106	89,7 (15,06)	-1,5 (1,11)	-1,4 [-4,3; 1,6] 0,3629	-0,10 [-0,31; 0,11]
Emotionale Funktion	96/104	80,8 (19,49)	4,8 (1,35)	84/106	81,6 (16,90)	4,2 (1,46)	0,6 [-3,3; 4,5] 0,7655	0,04 [-0,21; 0,28]
Soziale Funktion	96/104	88,5 (18,62)	1,5 (1,41)	84/106	85,5 (22,37)	0,8 (1,53)	0,7 [-3,4; 4,8] 0,7319	0,04 [-0,19; 0,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SEQUOIA	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
<p>Datenschnitt 07.03.2022</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline</p> <p>c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm.</p> <p>d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib-Behandlungsarm und dem BR-Behandlungsarm.</p> <p>e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3):</p>								

Anhand Tabelle 4-40 wird ersichtlich, dass keine klinisch relevanten Veränderungen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) vorliegen.

Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf ist in Anhang 4-G zu finden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Operationalisierung
SEQUOIA	<p><u>Definition:</u> Ein UE ist definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder Krankheit (neu oder verschlechtert), welches zeitlich mit der Anwendung der Studienmedikation zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht oder nicht.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung von UE erfolgte während der gesamten Behandlungsdauer bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. 90 Tage (BR) nach der letzten Dosis oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was später eintrat. Sollte ein Patient eine neue CLL-Therapie begonnen haben bevor ein Krankheitsprogression stattfand, wurden Daten zu UE und SUE bis 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum ersten Tag der neuen CLL-Therapie ausgewertet.</p> <p>Die Kodierung der UE wurde entsprechend MedDRA (Version 20.0 oder höher) und CTCAE Version 4.03 bzw. der iwCLL-Skala zur Einstufung der hämatologischen Toxizität in CLL-Studien durchgeführt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysepopulation umfasst das SAS der Teilpopulation an FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren.</p> <p><u>Analysemethode:</u> UE, welche bei einem Patienten mehrfach aufgetreten sind, wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad nach CTCAE v4.03 innerhalb einer SOC und eines PT gezählt.</p> <p>Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI berechnet.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve (Anhang 4-G).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUOIA						
UE unabhängig vom Schweregrad	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbrüche aufgrund von UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zur Endpunkten der UE wurden unverblindet durch den Prüfarzt erhoben. Die Analysen erfolgten anhand des SAS. Das SAS umfasst alle Patienten, die eine beliebige Dosis der Studienmedikationen erhalten haben. Die Patienten wurden in die jeweilige Behandlungsgruppe eingeschlossen, die der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation entspricht.

Für alle Endpunkte der UE konnte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für die einzelnen Endpunkt der UE sollte jedoch differenziert betrachtet werden. Für UE unabhängig vom Schweregrad und Therapieabbrüche aufgrund von UE kann eine Verzerrung durch das unverblindete Studiendesign und daraus resultierender Kenntnis der Intervention nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte wird als hoch eingeschätzt. Die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE werden anhand a priori definierter Kriterien (CTCAE, MedDRA) erhoben, sodass eine Verzerrung aufgrund des unverblindeten Studiendesigns ausgeschlossen werden kann.

Darüber hinaus sind einzelne UE, die anhand valider, akzeptierter und klinisch objektiver Kriterien erhoben wurden, als niedrig verzerrt zu betrachten. Zu diesen UE zählen unter anderem kardiale Ereignisse wie das Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.7.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
UE	101/104 (97,1)	0,5 [0,5; 1,0]	93/101 (92,1)	0,1 [0,1; 0,2]	0,65 [0,49; 0,87] 0,0071
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	59/104 (56,7)	25,1 [13,9; NE]	73/101 (72,3)	2,1 [1,2; 3,7]	0,27 [0,18; 0,42] < 0,0001
SUE	50/104 (48,1)	39,3 [24,8; NE]	38/101 (37,6)	NE [NE; NE]	0,39 [0,23; 0,68] 0,0006
Therapieabbrüche aufgrund von UE	10/104 (9,6)	NE [44,1; NE]	14/101 (13,9)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,48] 0,0003
UE, die zum Tod führten	6/104 (5,8)	NE [NE; NE]	2/101 (2,0)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,1503
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm.					
b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

In Tabelle 4-43 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten für die UE zum Datenschnitt 07.03.2022 dargestellt. Für UE (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; p = 0,0071), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,18; 0,42]; p < 0,0001), Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,48]; p = 0,0003), sowie für SUE (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,23; 0,68]; p = 0,0006) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib gegenüber der Behandlung mit BR verzeichnet werden. Für UE, die zum Tode führten, bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,00 [0,00; NE]; p = 0,1503).

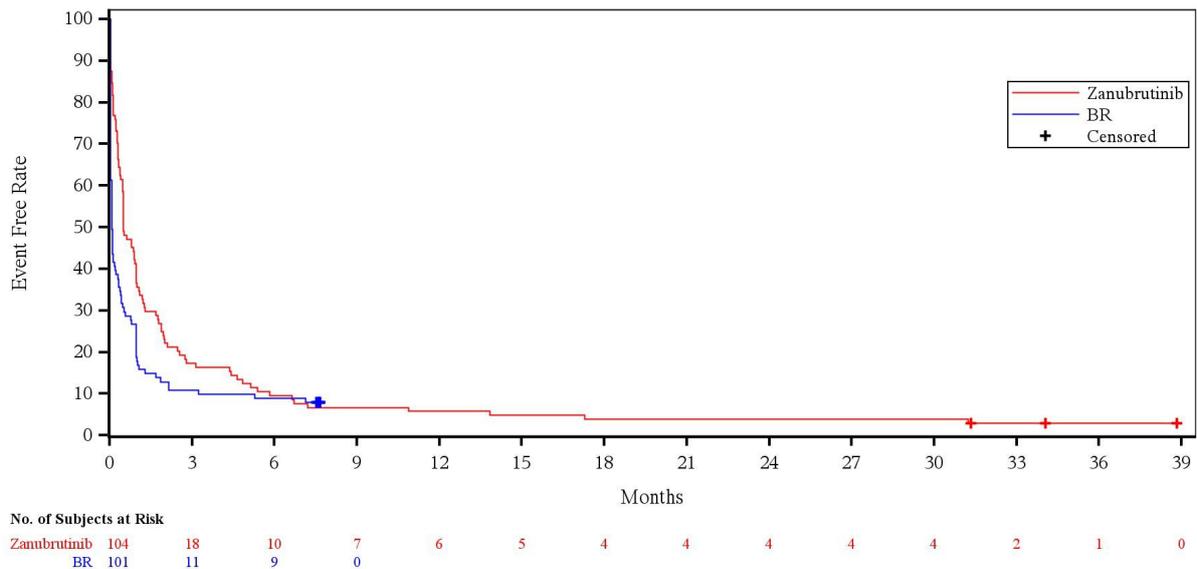


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

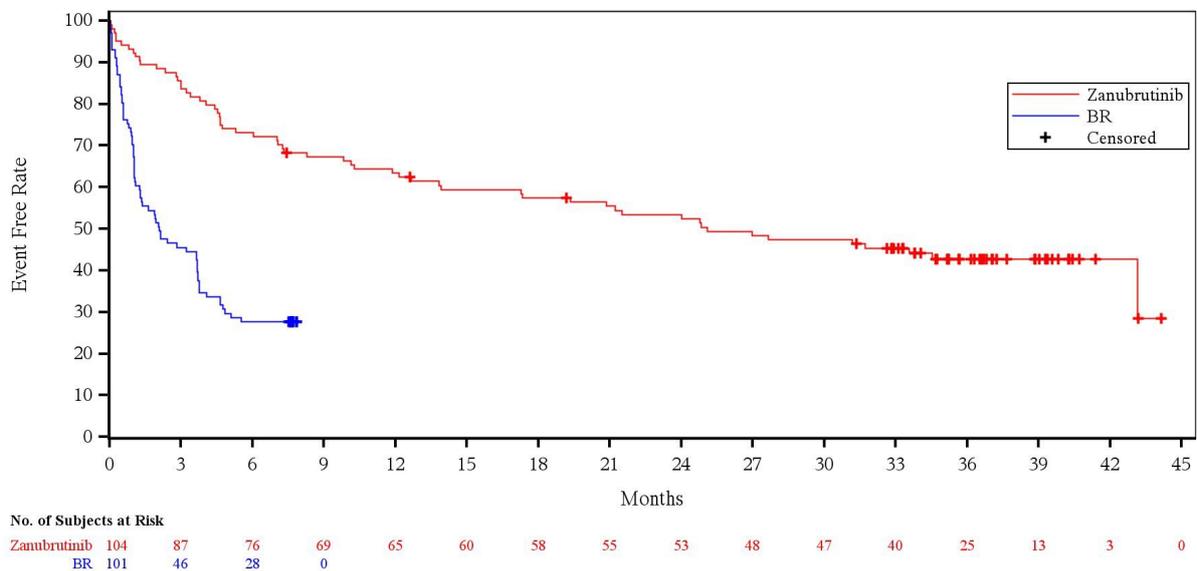


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

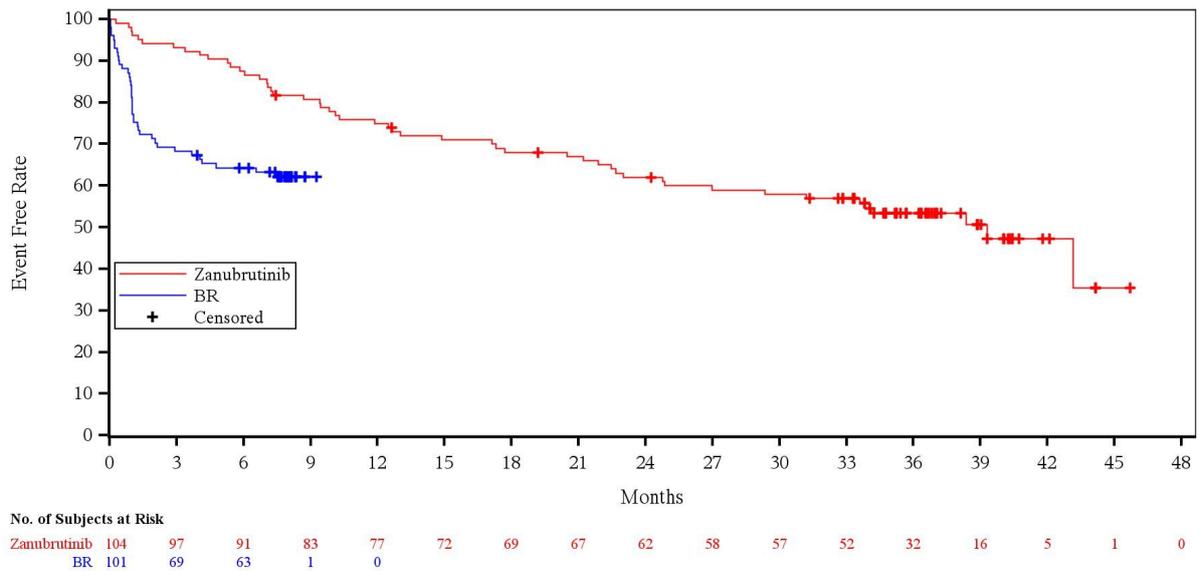


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

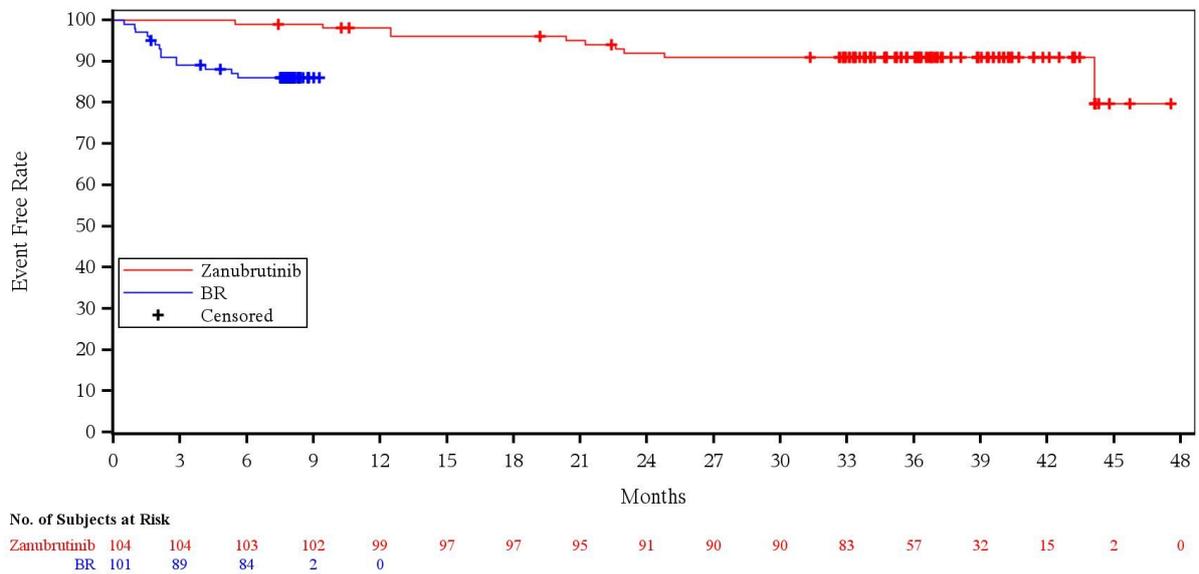


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

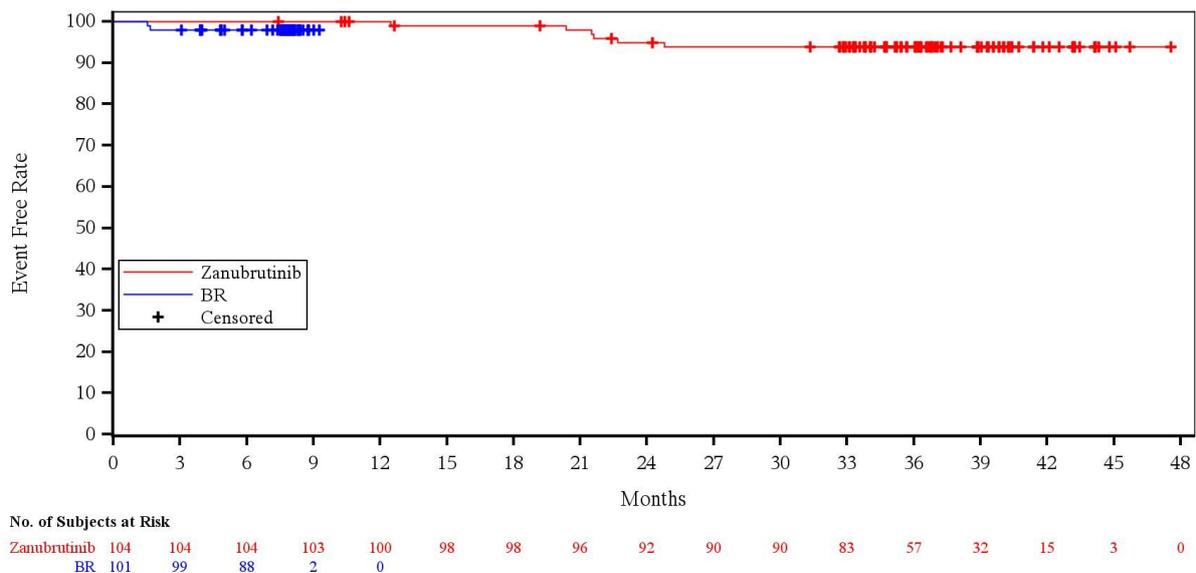


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Darstellung der UE nach SOC und PT erfolgt anhand der konservativeren Schwelle zur Darstellung der UE unabhängig vom Schweregrad für UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30/104 (28,8)	NE [NE; NE]	56/101 (55,4)	3,7 [2,0; NE]	0,28 [0,17; 0,46] < 0,0001
<i>Anämie</i>	6/104 (5,8)	NE [NE; NE]	20/101 (19,8)	NE [NE; NE]	0,13 [0,04; 0,45] 0,0001
<i>Neutropenie</i>	16/104 (15,4)	NE [NE; NE]	38/101 (37,6)	NE [NE; NE]	0,27 [0,15; 0,51] < 0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	4/104 (3,8)	NE [NE; NE]	11/101 (10,9)	NE [NE; NE]	0,25 [0,07; 0,89] 0,0206
Herzerkrankungen	17/104 (16,3)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	1,14 [0,35; 3,70] 0,8295
Augenerkrankungen	20/104 (19,2)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	1,72 [0,58; 5,13] 0,3243
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	52/104 (50,0)	36,1 [8,5; NE]	56/101 (55,4)	2,8 [1,0; NE]	0,54 [0,36; 0,81] 0,0029
<i>Obstipation</i>	13/104 (12,5)	NE [NE; NE]	24/101 (23,8)	NE [NE; NE]	0,20 [0,08; 0,49] 0,0001
<i>Diarrhö</i>	17/104 (16,3)	NE [NE; NE]	10/101 (9,9)	NE [NE; NE]	1,05 [0,45; 2,48] 0,9038
<i>Übelkeit</i>	13/104 (12,5)	NE [NE; NE]	34/101 (33,7)	NE [NE; NE]	0,19 [0,09; 0,41] < 0,0001
<i>Erbrechen</i>	13/104 (12,5)	NE [NE; NE]	15/101 (14,9)	NE [NE; NE]	0,35 [0,14; 0,90] 0,0228

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	43/104 (41,3)	NE [31,7; NE]	58/101 (57,4)	2,8 [1,1; NE]	0,31 [0,19; 0,49] < 0,0001
<i>Fatigue</i>	15/104 (14,4)	NE [NE; NE]	10/101 (9,9)	NE [NE; NE]	0,90 [0,37; 2,18] 0,8066
<i>Ödem peripher</i>	9/104 (8,7)	NE [NE; NE]	11/101 (10,9)	NE [NE; NE]	0,15 [0,03; 0,68] 0,0047
<i>Fieber</i>	8/104 (7,7)	NE [NE; NE]	34/101 (33,7)	NE [NE; NE]	0,09 [0,03; 0,26] < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	73/104 (70,2)	10,3 [6,6; 18,0]	40/101 (39,6)	NE [7,9; NE]	1,11 [0,73; 1,70] 0,6194
<i>COVID-19</i>	18/104 (17,3)	NE [43,1; NE]	0/100 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
<i>Nasopharyngitis</i>	10/104 (9,6)	NE [43,1; NE]	3/101 (3,0)	NE [NE; NE]	1,70 [0,42; 6,88] 0,4500
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	14/104 (13,5)	NE [NE; NE]	6/101 (5,9)	NE [NE; NE]	1,74 [0,64; 4,71] 0,2683
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38/104 (36,5)	NE [NE; NE]	29/101 (28,7)	NE [NE; NE]	0,77 [0,46; 1,31] 0,3745
<i>Kontusion</i>	27/104 (26,0)	NE [NE; NE]	2/101 (2,0)	NE [NE; NE]	11,21 [2,63; 47,80] < 0,0001
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	23/101 (22,8)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] < 0,0001
Untersuchungen	19/104 (18,3)	NE [NE; NE]	33/101 (32,7)	NE [NE; NE]	0,28 [0,14; 0,54] 0,0001
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	3/104 (2,9)	NE [NE; NE]	15/101 (14,9)	NE [NE; NE]	0,18 [0,05; 0,62] 0,0022
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	10/101 (9,9)	NE [NE; NE]	0,0 [0,00; NE] 0,0009

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21/104 (20,2)	NE [NE; NE]	21/101 (20,8)	NE [NE; NE]	0,41 [0,19; 0,88] 0,0177
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	52/104 (50,0)	28,1 [14,1; NE]	21/101 (20,8)	NE [NE; NE]	1,72 [1,01; 2,94] 0,0448
<i>Arthralgie</i>	21/104 (20,2)	NE [NE; NE]	7/101 (6,9)	NE [NE; NE]	1,80 [0,72; 4,49] 0,1988
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	11/104 (10,6)	NE [NE; NE]	4/101 (4,0)	NE [NE; NE]	1,18 [0,32; 4,39] 0,8072
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neu- bildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19/104 (18,3)	NE [NE; NE]	3/101 (3,0)	NE [NE; NE]	2,27 [0,59; 8,69] 0,2188
Erkrankungen des Nervensystems	37/104 (35,6)	NE [38,4; NE]	25/101 (24,8)	NE [NE; NE]	0,83 [0,47; 1,47] 0,5229
<i>Schwindelgefühl</i>	11/104 (10,6)	NE [NE; NE]	6/101 (5,9)	NE [NE; NE]	0,88 [0,28; 2,75] 0,8216
<i>Kopfschmerzen</i>	12/104 (11,5)	NE [NE; NE]	9/101 (8,9)	NE [NE; NE]	1,04 [0,42; 2,57] 0,9281
Psychiatrische Erkrankungen	14/104 (13,5)	NE [NE; NE]	6/101 (5,9)	NE [NE; NE]	1,06 [0,36; 3,11] 0,9205
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13/104 (12,5)	NE [NE; NE]	12/101 (11,9)	NE [NE; NE]	0,71 [0,30; 1,66] 0,4253
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	48/104 (46,2)	40,2 [19,2; NE]	30/101 (29,7)	NE [NE; NE]	1,06 [0,65; 1,74] 0,8199
<i>Husten</i>	17/104 (16,3)	NE [NE; NE]	10/101 (9,9)	NE [NE; NE]	1,28 [0,57; 2,88] 0,5523
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	52/104 (50,0)	31,5 [10,2; NE]	34/101 (33,7)	NE [NE; NE]	1,07 [0,68; 1,70] 0,7558

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
<i>Petechien</i>	12/104 (11,5)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	2,92*10 ⁷ [0,00; NE] 0,0010
<i>Ausschlag</i>	15/104 (14,4)	NE [NE; NE]	21/101 (20,8)	NE [NE; NE]	0,53 [0,26; 1,07] 0,0732
Gefäßerkrankungen	36/104 (34,6)	NE [NE; NE]	18/101 (17,8)	NE [NE; NE]	1,22 [0,66; 2,26] 0,5171
<i>Hypertonie</i>	18/104 (17,3)	NE [NE; NE]	4/101 (4,0)	NE [NE; NE]	1,31 [0,37; 4,66] 0,6781
<i>Hypotonie</i>	3/104 (2,9)	NE [NE; NE]	14/101 (13,9)	NE [NE; NE]	0,19 [0,06; 0,68] 0,0041

Datenschnitt: 07.03.2022

a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm.
b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet.
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (3)

In der Auswertung der UE jeglichen Schweregrades traten für folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Zanubrutinib auf (Tabelle 4-44):

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Zanubrutinib: 28,8 % vs. BR: 55,4 %):
HR [95 %-KI]: 0,28 [0,17; 0,46]; p < 0,0001
 - PT Anämie (Zanubrutinib: 5,8 % vs. BR: 19,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,13 [0,04; 0,45]; p = 0,0001
 - PT Neutropenie (Zanubrutinib: 15,4 % vs. BR: 37,6 %)
HR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,51]; p < 0,0001
 - PT Thrombozytopenie (Zanubrutinib: 3,8 % vs. BR: 10,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,25 [0,07; 0,89]; p = 0,0206
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Zanubrutinib: 50,0 % vs. BR: 55,4 %)
HR [95 %-KI]: 0,54 [0,36; 0,81]; p = 0,0029
 - PT Obstipation (Zanubrutinib: 12,5 % vs. BR: 23,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,20 [0,08; 0,49]; p = 0,0001
 - PT Übelkeit (Zanubrutinib: 12,5 % vs. BR: 33,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,19 [0,09; 0,41]; p < 0,0001

- PT Erbrechen (Zanubrutinib: 12,5 % vs. BR: 14,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,35 [0,14; 0,90]; p = 0,0228
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Zanubrutinib: 41,3 % vs. BR: 57,4 %)
HR [95 %-KI]: 0,31 [0,19; 0,41]; p < 0,0001
 - PT Ödem peripher (Zanubrutinib: 8,7 % vs. BR: 10,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,15 [0,03; 0,68]; p = 0,0047
 - PT Fieber (Zanubrutinib: 7,7 % vs. BR: 33,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,09 [0,03; 0,26]; p < 0,0001
- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
 - PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Zanubrutinib: 1,0 % vs. BR: 22,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,00 [0,00; NE]; p < 0,0001
- SOC Untersuchungen (Zanubrutinib: 18,3 % vs. BR: 32,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,28 [0,14; 0,54]; p = 0,0001
 - PT Neutrophilenzahl erniedrigt (Zanubrutinib: 2,9 % vs. BR: 14,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,18 [0,05; 0,62]; p = 0,0022
 - PT Thrombozytenzahl vermindert (Zanubrutinib: 1,0 % vs. BR: 9,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,0 [0,00; NE]; p = 0,0009
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Zanubrutinib: 20,2 % vs. BR: 20,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,41 [0,19; 0,88]; p = 0,0177
- SOC Gefäßerkrankungen
 - PT Hypotonie (Zanubrutinib: 2,9 % vs. BR: 13,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,68]; p = 0,0041

In der Auswertung der UE jeglichen Schweregrades traten folgenden SOC oder PT häufiger bei Patienten des Zanubrutinib-Arms als bei Patienten des BR-Arms mit statistisch signifikantem Unterschied zu Ungunsten von Zanubrutinib auf (Tabelle 4-44):

- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
 - PT Kontusion (Zanubrutinib: 26,0 % vs. BR: 2,0 %)
HR [95 %-KI]: 11,21 [2,63; 47,80]; p < 0,0001
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Zanubrutinib: 50,0 % vs. BR: 20,8 %)
HR [95 %-KI]: 1,72 [1,01; 2,94]; p = 0,0448
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - PT Petechien (Zanubrutinib: 11,5 % vs. 0,0 %)
HR [95 %-KI]: $2,92 \cdot 10^7$ [0,00; NE]; p = 0,0010

Für alle weiteren in Tabelle 4-44 gezeigten UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT ergaben die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17/104 (16,3)	NE [NE; NE]	41/101 (40,6)	NE [4,8; NE]	0,24 [0,13; 0,45] < 0,0001
<i>Febrile Neutropenie</i>	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	8/101 (7,9)	NE [NE; NE]	0,11 [0,01; 0,91] 0,0133
<i>Neutropenie</i>	13/104 (12,5)	NE [NE; NE]	34/101 (33,7)	NE [NE; NE]	0,23 [0,11; 0,46] < 0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	2/104 (1,9)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	0,18 [0,02; 1,58] 0,0827
Herzerkrankungen	8/104 (7,7)	NE [NE; NE]	2/101 (2,0)	NE [NE; NE]	1,42 [0,24; 8,53] 0,6970
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3/104 (2,9)	NE [NE; NE]	6/101 (5,9)	NE [NE; NE]	0,16 [0,02; 1,30] 0,0486
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22/104 (21,2)	NE [NE; NE]	14/101 (13,9)	NE [NE; NE]	0,31 [0,11; 0,87] 0,0181
<i>COVID-19</i>	8/104 (7,7)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	7/104 (6,7)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4/104 (3,8)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	0,39 [0,08; 1,88] 0,2276
Untersuchungen	6/104 (5,8)	NE [NE; NE]	17/101 (16,8)	NE [NE; NE]	0,21 [0,07; 0,61] 0,0017

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	3/104 (2,9)	NE [NE; NE]	13/101 (12,9)	NE [NE; NE]	0,20 [0,06; 0,72] 0,0060
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	4/104 (3,8)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	0,38 [0,07; 1,96] 0,2309
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neu- bildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7/104 (6,7)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	9,83*10 ⁶ [0,00, NE] 0,1805
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	2/104 (1,9)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,0216
Gefäßerkrankungen	10/104 (9,6)	NE [NE; NE]	7/101 (6,9)	NE [NE; NE]	0,45 [0,13; 1,59] 0,2029
<i>Hypertonie</i>	8/104 (7,7)	NE [NE; NE]	3/101 (3,0)	NE [NE; NE]	0,71 [0,13; 3,81] 0,6895
Datenschnitt: 07.03.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm. b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)					

In der Auswertung der schweren UE traten für folgende SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Zanubrutinib auf (Tabelle 4-45):

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Zanubrutinib: 16,3 % vs. BR: 40,6 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,45]; p < 0,0001
 - PT Febrile Neutropenie (Zanubrutinib: 1,0 % vs. BR: 7,9 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 0,91]; p = 0,0133
 - PT Neutropenie (Zanubrutinib: 12,5 % vs. BR: 33,7 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,46]; p < 0,0001

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Zanubrutinib: 2,9 % vs. BR: 5,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,16 [0,02; 1,30]; p = 0,0486
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Zanubrutinib: 21,2 % vs. BR: 13,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,31 [0,11; 0,87]; p = 0,0181
- SOC Untersuchungen (Zanubrutinib: 5,8 % vs. BR: 16,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,21 [0,07; 0,61]; p = 0,0017
 - PT Neutrophilenzahl erniedrigt (Zanubrutinib: 2,9 % vs. BR: 12,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,20 [0,06; 0,72]; p = 0,0060
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Zanubrutinib: 1,9 % vs. BR: 5,0 %)
HR [95 %-KI]: 0,00 [0,00; NE]; p = 0,0216

Für alle weiteren in Tabelle 4-45 gezeigten schweren UE nach SOC und PT ergaben die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/104 (2,9)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	0,18 [0,02; 1,55] 0,0793
Herzerkrankungen	11/104 (10,6)	NE [NE; NE]	2/101 (2,0)	NE [NE; NE]	2,37 [0,46; 12,22] 0,2878
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3/104 (2,9)	NE [NE; NE]	9/101 (8,9)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,82] 0,0084
<i>Fieber</i>	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	9/101 (8,9)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,82] 0,0084
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27/104 (26,0)	NE [43,1; NE]	12/101 (11,9)	NE [NE; NE]	0,59 [0,24; 1,44] 0,2422
<i>COVID-19</i>	8/104 (7,7)	NE [43,1; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	7/104 (6,7)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6/104 (5,8)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	0,39 [0,08; 1,87] 0,2267
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm.					
b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

In der Auswertung der schwerwiegenden UE traten für folgende SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Zanubrutinib auf (Tabelle 4-46):

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Zanubrutinib: 2,9 % vs. BR: 8,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,10 [0,01; 0,82]; p = 0,0084
 - PT Fieber (Zanubrutinib: 1,0 % vs. BR: 8,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,10 [0,01; 0,82]; p = 0,0084

Für alle weiteren in Tabelle 4-46 gezeigten schwerwiegenden UE nach SOC und PT ergaben die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**4.3.1.3.7.5.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Anämie	6/104 (5,8)	NE [NE; NE]	21/101 (20,8)	NE [NE; NE]	0,13 [0,04; 0,42] 0,0001
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	4/104 (3,8)	NE [NE; NE]	1/101 (1,0)	NE [NE; NE]	0,84 [0,05; 13,36] 0,8989
Blutungen	53/104 (51,0)	21,6 [4,8; NE]	7/101 (6,9)	NE [NE; NE]	8,43 [3,81; 18,66] < 0,0001
Schwere Blutungen	8/104 (7,7)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	1,02*10 ⁷ [0,00; NE] 0,0947
Hypertonie	21/104 (20,2)	NE [NE; NE]	6/101 (5,9)	NE [NE; NE]	1,02 [0,34; 3,05] 0,9694
Infektionen	73/104 (70,2)	10,3 [6,6; 18,0]	40/101 (39,6)	NE [7,9; NE]	1,11 [0,73; 1,70] 0,6194
Opportunistische Infektionen	2/104 (1,9)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	2,82*10 ⁷ [0,00; NE] 0,3292
Neutropenie	20/104 (19,2)	NE [NE; NE]	53/101 (52,5)	4,8 [3,7; NE]	0,23 [0,13; 0,40] < 0,0001
Zweiter Primärtumor	16/104 (15,4)	NE [NE; NE]	1/101 (1,0)	NE [NE; NE]	5,04 [0,60; 42,68] 0,0999
Hautkrebs	12/104 (11,5)	NE [NE; NE]	1/101 (1,0)	NE [NE; NE]	5,04 [0,60; 42,68] 0,0999
Thrombozytopenie	5/104 (4,8)	NE [NE; NE]	19/101 (18,8)	NE [NE; NE]	0,14 [0,04; 0,46] 0,0002
Tumorlysesyndrom	0/104 (0,0)	NE [NE; NE]	1/101 (1,0)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3102

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Datenschnitt: 07.03.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm. b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle:(3)					

In Tabelle 4-47 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt UE von besonderem Interesse dargestellt.

Für den PT Anämie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (5,8 %) gegenüber BR (20,8 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,04; 0,42]; $p = 0,0001$).

Für den PT Neutropenie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (19,2 %) gegenüber BR (52,5 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,13; 0,40]; $p < 0,0001$).

Für den PT Thrombozytopenie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (4,8 %) gegenüber BR (18,8 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,04; 0,46]; $p = 0,0002$).

Für den PT Blutungen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Zanubrutinib (51,0 %) gegenüber BR (6,9 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 8,43 [3,81; 18,66]; $p < 0,0001$).

Die Ereigniszeitanalysen ergaben keine weiteren statistisch signifikanten Vor- bzw. Nachteile der Zanubrutinib-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung mit BR.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7.5.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Blutungen	4/104 (3,8)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	1,05*10 ⁷ [0,00; NE] 0,1645
Schwere Blutungen	4/104 (3,8)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	1,05*10 ⁷ [0,00; NE] 0,1645
Hypertonie	9/104 (8,7)	NE [NE; NE]	3/101 (3,0)	NE [NE; NE]	0,71 [0,13; 3,81] 0,6895
Infektionen	22/104 (21,2)	NE [NE; NE]	14/101 (13,9)	NE [NE; NE]	0,31 [0,11; 0,87] 0,0181
Neutropenie	17/104 (16,3)	NE [NE; NE]	47/101 (46,5)	NE [4,6; NE]	0,21 [0,11; 0,39] < 0,0001
Zweiter Primärtumor	6/104 (5,8)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	3,89*10 ⁶ [0,00; NE] 0,3244
Hautkrebs	2/104 (1,9)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	2,87*10 ⁷ [0,00; NE] 0,3244
Thrombozytopenie	2/104 (1,9)	NE [NE; NE]	7/101 (6,9)	NE [NE; NE]	0,13 [0,02; 1,06] 0,0247
Tumorlysesyndrom	0/104 (0,0)	NE [NE; NE]	1/101 (1,0)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3102
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm.					
b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

In Tabelle 4-48 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse dargestellt.

Für den PT Infektionen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (21,2 %) gegenüber BR (13,9 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,11; 0,87]; $p = 0,0181$).

Für den PT Neutropenie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (16,3 %) gegenüber BR (46,5 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,11; 0,39]; $p < 0,0001$).

Für den PT Thrombozytopenie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (1,9 %) gegenüber BR (6,9 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,02; 1,06]; $p = 0,0247$).

Die Ereigniszeitanalysen ergaben keine statistisch signifikanten Nachteile der Zanubrutinib-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung mit BR.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7.5.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwerwiegend)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Kohorte 1					
Anämie	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	3/104 (2,9)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	9,22*10 ⁶ [0,00; NE] 0,3604
Blutungen	5/104 (4,8)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	9,31*10 ⁶ [0,00; NE] 0,3576
Schwere Blutungen	5/104 (4,8)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	9,31*10 ⁶ [0,00; NE] 0,3576
Infektionen	27/104 (26,0)	NE [43,1; NE]	12/101 (11,9)	NE [NE; NE]	0,59 [0,24; 1,44] 0,2422
Opportunistische Infektionen	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Neutropenie	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	5/101 (5,0)	NE [NE; NE]	0,18 [0,02; 1,58] 0,0830
Zweiter Primärtumor	2/104 (1,9)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	2,87*10 ⁷ [0,00; NE] 0,3244
Hautkrebs	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	2,87*10 ⁷ [0,00; NE] 0,3244
Thrombozytopenie	1/104 (1,0)	NE [NE; NE]	0/101 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Tumorlysesyndrom	0/104 (0,0)	NE [NE; NE]	1/101 (1,0)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3102

SEQUOIA	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Datenschnitt: 07.03.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm. b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem BR-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)					

In der Auswertung der schwerwiegenden UE von besonderem Interesse traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-49).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib	BR
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Kohorte 1		
Therapieabbrüche aufgrund von UE (gesamt)	10/104 (9,6)	14/101 (13,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/104 (4,8)	2/101 (2,0)
<i>COVID-19</i>	5/104 (4,8)	0/101 (0,0)
<i>Pneumonie</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
<i>Pneumonie durch Chlamydien</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
<i>Sepsis durch Pseudomonas</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
Herzerkrankungen	2/104 (1,9)	1/101 (1,0)
<i>Herzstillstand</i>	1/104 (1,0)	0/101 (0,0)
<i>Herzinsuffizienz</i>	1/104 (1,0)	0/101 (0,0)
<i>Myokardinfarkt</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/104 (1,9)	0/101 (0,0)
<i>Plattenepithelkarzinom des Anus</i>	1/104 (1,0)	0/101 (0,0)
<i>Metastasierendes Plattenepithelkarzinom</i>	1/104 (1,0)	0/101 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/104 (1,0)	0/101 (0,0)
<i>Hyponatriämie</i>	1/104 (1,0)	0/101 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/104 (1,0)	0/101 (0,0)
<i>Pneumonitis</i>	1/104 (1,0)	0/101 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/104 (0,0)	3/101 (3,0)
<i>Neutropenie</i>	0/104 (0,0)	2/101 (2,0)
<i>Thrombozytopenie</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
<i>Darmobstruktion</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
<i>Fieber</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0/104 (0,0)	2/101 (2,0)
<i>Arzneimittelüberempfindlichkeit</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
<i>Allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)

SEQUOIA SOC PT	Zanubrutinib	BR
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/104 (0,0)	2/101 (2,0)
<i>Ausschlag</i>	0/104 (0,0)	2/101 (2,0)
Gefäßerkrankungen	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
<i>Hypotonie</i>	0/104 (0,0)	1/101 (1,0)
Datenschnitt: 07.03.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)		

In der Studie SEQUOIA traten Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 9,6 % der Patienten unter der Behandlung mit Zanubrutinib und bei 13,9 % der Patienten unter der Behandlung mit BR auf. Diese waren hauptsächlich auf die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zurückzuführen (Zanubrutinib: 4,8 % vs. BR: 2,0 %). Diese zählten bei fünf Patienten (4,8 %) unter der Behandlung mit Zanubrutinib zum PT „COVID-19“ und bei jeweils einem Patienten (1,0 %) unter der Behandlung mit BR zum PT „Pneumonie“, „Pneumonie durch Chlamydien“ und „Sepsis durch Pseudomonas“.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1/2)

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
OS									
SEQUOIA	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
PFS									
SEQUOIA	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Gesamtansprechen									
SEQUOIA	●	●	●	●	n. d.	●	●	●	●
EQ 5D VAS									
SEQUOIA	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)									
SEQUOIA	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)									
SEQUOIA	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse									
SEQUOIA	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2/2)

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
OS									
SEQUOIA	n. d.	○	○	○	○	n. d.	○	○	○
PFS									
SEQUOIA	n. d.	○	○	○	○	n. d.	○	○	○
Gesamtansprechen									
SEQUOIA	n. d.	●	●	●	●	n. d.	●	●	●
EQ 5D VAS									
SEQUOIA	n. d.	○	○	○	○	n. d.	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)									
SEQUOIA	n. d.	○	○	○	○	n. d.	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)									
SEQUOIA	n. d.	○	○	○	○	n. d.	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse									
SEQUOIA	n. d.	○	○	○	○	n. d.	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-54 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Es wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 nur dann eine Subgruppenanalyse für die patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der Teilpopulation der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, durchgeführt, wenn die jeweilige Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Daten und Ereigniszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (11).

Es ist zu beachten, dass bei steigender Anzahl statistischer Tests zufällige, statistisch signifikante Effekte auftreten können. In der Studie SEQUOIA waren Subgruppenanalysen darüber hinaus nur für das PFS gemäß ICR als primären Endpunkt sowie ausgewählte, sekundäre Endpunkte (Gesamtansprechen gemäß ICR und Prüfarzt, partielles Ansprechen und höher gemäß ICR und Prüfarzt) präspezifiziert. Es waren die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenkategorien a priori festgelegt.

Für die folgenden Subgruppen erfolgte keine Durchführung eines Interaktionstests, da es sich dabei um Kriterien für den Zuschnitt der Teilpopulation der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind handelt bzw. die entsprechende Subgruppe nach dem Zuschnitt weniger als zehn Patienten umfasste (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-53: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen der Studie SEQUOIA – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

Patientencharakteristika	Subgruppenanalysen
Abstammung ^b	kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere
Bulky Disease (LDi des Lymphknotens zur Baseline) ^b	< 10 vs. \geq 10 cm
IGHV-Status ^a	mutiert vs. unmutiert
TP53-Mutation ^a	ja vs. nein
Komplexer Karyotyp ^b	< 3 vs. \geq 3 Anomalien < 5 vs. \geq 5 Anomalien
<p>a: Diese Patientencharakteristika waren Kriterien für den Zuschnitt der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren. b: Diese Subgruppen umfassten weniger als zehn Patienten je Subgruppe. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SEQUOIA – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren (Tabelle 1/2)

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. $65 - 74$ vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
OS									
SEQUOIA	0,5481	0,9040	n. a.	1,0000	n. a.	n. a.	0,9910	0,2987	0,1227
PFS									
SEQUOIA	0,8600	0,7475	0,5385	0,9982	n. a.	0,8906	0,8538	0,9673	0,6291
Gesamtansprechen									
SEQUOIA	0,1817	n. b.	0,5113	0,7753	n. a.	0,3533	0,7209	0,2098	0,6389
EQ 5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)									
SEQUOIA	0,0610	0,0499	0,1571	0,9537	n. a.	0,9801	0,3791	0,8054	0,8367
EQ 5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
SEQUOIA	0,4073	0,1107	0,3044	0,1382	n. a.	0,2501	n. a.	0,9884	0,6065
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
Fatigue									
SEQUOIA	0,8461	0,1425	0,0259	0,7976	n. a.	0,2359	0,2343	0,0329	0,2675
Übelkeit und Erbrechen									
SEQUOIA	0,0028	0,9926	0,9823	0,0327	n. a.	0,7744	0,5872	0,8253	0,9371
Schmerz									
SEQUOIA	0,7080	0,8463	0,2581	0,1264	n. a.	0,0825	0,6582	0,4576	0,8125

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
Appetitverlust									
SEQUOIA	0,9414	0,0338	0,0396	0,0598	n. a.	0,3217	0,0813	0,2889	0,7363
Diarrhö									
SEQUOIA	0,8934	0,1298	0,1745	0,5665	n. a.	0,2948	0,2407	0,9696	0,2152
Dyspnoe									
SEQUOIA	0,0465	0,0511	0,1273	0,1441	n. a.	0,1848	0,8683	0,4954	0,0277
Schlaflosigkeit									
SEQUOIA	0,3761	0,8125	0,7567	0,3743	n. a.	0,3469	0,7516	0,3206	0,3753
Obstipation									
SEQUOIA	0,7042	0,5318	0,7197	0,1898	n. a.	0,9866	0,9556	0,5924	0,6923
Finanzielle Schwierigkeiten									
SEQUOIA	0,5939	0,8082	0,0544	0,2773	n. a.	0,6759	0,7775	0,2789	0,9235
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
Fatigue									
SEQUOIA	0,2021	0,5331	0,7658	0,5901	n. a.	0,6499	n. a.	0,1957	0,1397
Übelkeit und Erbrechen									
SEQUOIA	0,0027	0,8407	0,1125	0,1460	n. a.	0,8051	n. a.	0,9870	0,9289
Schmerz									
SEQUOIA	0,6293	0,2398	0,3061	0,0658	n. a.	0,7937	n. a.	0,3767	0,5028

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
Appetitverlust									
SEQUOIA	0,9586	0,2656	0,4467	0,1864	n. a.	0,8292	n. a.	0,6299	0,2353
Diarrhö									
SEQUOIA	0,6324	0,7045	0,8088	0,1557	n. a.	0,3651	n. a.	0,7571	0,8814
Dyspnoe									
SEQUOIA	0,0467	0,1273	0,2743	0,3057	n. a.	0,1471	n. a.	0,6165	0,0546
Schlaflosigkeit									
SEQUOIA	0,3151	0,5901	0,8344	0,0220	n. a.	0,1079	n. a.	0,8787	0,9632
Obstipation									
SEQUOIA	0,6959	0,6031	0,7111	0,5760	n. a.	0,8537	n. a.	0,7286	0,7433
Finanzielle Schwierigkeiten									
SEQUOIA	0,0508	0,8575	0,2077	0,6076	n. a.	0,0705	n. a.	0,9524	0,1225
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
SEQUOIA	0,1566	0,2354	0,4428	0,5881	n. a.	0,2985	0,5637	0,1015	0,8868
Physische Funktion									
SEQUOIA	0,1395	0,8812	0,6594	0,8435	n. a.	0,1467	0,7295	0,1409	0,4181
Rollenfunktion									
SEQUOIA	0,2706	0,0747	0,1893	0,6652	n. a.	0,7531	0,9267	0,3681	0,6397

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
Kognitive Funktion									
SEQUOIA	0,0333	0,4737	0,7285	0,2424	n. a.	0,0910	0,2448	0,5170	0,2577
Emotionale Funktion									
SEQUOIA	0,7510	0,9631	0,6176	0,0088	n. a.	0,5637	0,7795	0,5915	0,2321
Soziale Funktion									
SEQUOIA	0,8382	0,3647	0,3539	0,0518	n. a.	0,1484	0,5075	0,8944	0,8821
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
SEQUOIA	0,0978	0,2428	0,4702	0,1712	n. a.	0,6318	n. a.	0,1852	0,3960
Physische Funktion									
SEQUOIA	0,1779	0,6568	0,9234	0,4951	n. a.	0,2471	n. a.	0,2970	0,5079
Rollenfunktion									
SEQUOIA	0,2482	0,1656	0,2953	0,3778	n. a.	0,3326	n. a.	0,5816	0,9562
Kognitive Funktion									
SEQUOIA	0,1788	0,5579	0,8315	0,2721	n. a.	0,0875	n. a.	0,1642	0,2389
Emotionale Funktion									
SEQUOIA	0,8017	0,7332	0,7140	0,1432	n. a.	0,7010	n. a.	0,8500	0,6289
Soziale Funktion									
SEQUOIA	0,0684	0,4135	0,6342	0,1421	n. a.	0,1374	n. a.	0,2842	0,2582

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. $65 - 74$ vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate									
UE									
SEQUOIA	0,0140	0,6834	0,2066	0,0460	n. a.	0,7790	0,9222	0,1383	0,0251
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)									
SEQUOIA	0,9303	0,7684	0,7956	0,9661	n. a.	0,3334	0,2116	0,0618	0,2163
SUE									
SEQUOIA	0,9441	0,3706	0,5871	0,7411	n. a.	0,1461	0,7371	0,1246	0,0062
Therapieabbrüche aufgrund von UE									
SEQUOIA	0,9901	0,9929	0,9999	1,0000	n. a.	0,9903	0,9897	0,9916	0,9931
UE nach SOC und PT									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
SEQUOIA	0,1600	0,6439	0,2583	0,9594	n. a.	0,6660	0,7351	0,4885	0,1954
PT: Anämie									
SEQUOIA	0,9558	0,9908	0,4384	0,8171	n. a.	0,2159	0,2994	0,4238	0,9889
PT: Neutropenie									
SEQUOIA	0,6018	0,7093	0,7516	0,9713	n. a.	0,3509	0,9499	0,8309	0,9180
PT: Thrombozytopenie									
SEQUOIA	n. a.	0,9916	n. a.	0,9999	n. a.	n. a.	0,9920	n. a.	0,9917

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
SEQUOIA	0,1331	0,6745	0,8654	0,0060	n. a.	0,7288	0,8107	0,2699	0,6692
PT: Obstipation									
SEQUOIA	0,7113	0,9882	0,8647	0,9981	n. a.	0,2151	0,9889	0,7341	0,9101
PT: Übelkeit									
SEQUOIA	0,0850	0,5438	0,5771	0,2886	n. a.	0,7059	0,9890	0,5672	0,9901
PT: Erbrechen									
SEQUOIA	0,3037	0,7775	0,9938	0,9999	n. a.	0,6128	0,8328	0,4707	0,5855
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
SEQUOIA	0,0420	0,9774	0,8143	0,6653	n. a.	0,3727	0,8727	0,6374	0,0596
PT: Periphere Ödeme									
SEQUOIA	0,9911	0,2964	0,7407	n. a.	n. a.	0,9903	0,6937	0,9595	0,6637
PT: Fieber									
SEQUOIA	0,8821	0,4089	0,8374	0,9999	n. a.	0,4285	0,9884	0,5702	0,9913
PT: Kontusion									
SEQUOIA	0,6989	0,9910	0,9374	0,9999	n. a.	0,9894	0,9923	0,9959	0,3019
PT: Infusionsbedingte Reaktion									
SEQUOIA	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	n. a.	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
SOC: Untersuchungen									
SEQUOIA	0,9930	0,4774	0,3162	0,3279	n. a.	0,9327	0,5488	0,2895	0,3099
PT: Erniedrigte Neutrophilenanzahl									
SEQUOIA	0,2198	0,9918	n. a.	n. a.	n. a.	0,9913	0,3994	0,9910	0,4892
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
SEQUOIA	0,3905	0,1646	0,2512	0,5604	n. a.	0,9594	0,3931	0,6064	0,1681
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
SEQUOIA	0,6864	0,1808	0,4139	0,2460	n. a.	0,8587	0,3574	0,7297	0,1296
PT: Patechien (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)									
SEQUOIA	n. a.	n. a.	n. a.	1,0000	n. a.	n. a.	n. b.	1,0000	n. a.
PT: Hypotonie (SOC: Gefäßerkrankungen)									
SEQUOIA	n. a.	0,9923	n. a.	n. a.	n. a.	0,6432	0,9922	0,7112	0,9907
SUE nach SOC und PT									
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort									
SEQUOIA	n. a.	0,9952	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,9949
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
SEQUOIA	0,5493	0,9879	0,8957	0,7841	n. a.	0,7835	0,9481	0,7141	0,5614

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
PT: Neutropenie									
SEQUOIA	0,6475	0,5390	0,8835	0,9709	n. a.	0,8454	0,9115	0,9402	0,5246
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
SEQUOIA	0,8376	0,7261	0,7558	0,7929	n. a.	0,7728	0,9913	0,7736	0,9872
SOC: Untersuchungen									
SEQUOIA	0,8230	0,9889	0,9908	0,9214	n. a.	0,1564	0,2558	0,9902	0,6075
PT: Erniedrigte Neutrophilenanzahl									
SEQUOIA	0,2968	0,9917	n. a.	n. a.	n. a.	0,9915	0,2457	0,9909	0,6026
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)									
Anämien									
SEQUOIA	0,8696	0,9908	0,3997	0,8171	n. a.	0,1894	0,2799	0,3796	0,0858
Blutungen									
SEQUOIA	0,9279	0,3649	0,6132	0,5176	n. a.	0,6875	0,9888	0,5353	0,4067
Hypertonie									
SEQUOIA	0,4737	0,9918	0,9997	0,8541	n. a.	0,4734	0,8957	0,0149	0,9915
Infektionen									
SEQUOIA	0,3342	0,8202	0,0617	0,6480	n. a.	0,8687	0,2855	0,5726	0,5373
Neutropenien									
SEQUOIA	0,1345	0,7449	0,9127	0,7987	n. a.	0,0728	0,7612	0,3345	0,4950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 65 vs. $65 - 74$ vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. asiatisch- pazifischer Raum)	Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)	Binet-Stadium zur Baseline (C vs. A oder B)	Krebsart (CLL vs. SLL)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (< 5 vs. ≥ 5 cm)
Sekundäre Primärmalignome									
SEQUOIA	0,9931	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	0,9936	0,9917	0,9922	0,9935
Hautkrebs									
SEQUOIA	n. a.	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,9945	0,9922	n. a.
Thrombozytopenien									
SEQUOIA	0,8456	0,9913	n. a.	1,0000	n. a.	0,6695	0,9893	0,7156	0,9922
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwerwiegend)									
Infektionen									
SEQUOIA	0,4453	0,6239	0,8740	0,3300	n. a.	0,6568	0,7570	0,6786	0,6845
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwer, CTCAE-Grad ≥ 3)									
Hypertonie									
SEQUOIA	n. a.	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,8600	n. a.	0,9915
Infektionen									
SEQUOIA	0,8376	0,7261	0,7558	0,7929	n. a.	0,7728	0,9913	0,7736	0,9872
Neutropenien									
SEQUOIA	0,2415	0,6598	0,4262	0,9951	n. a.	0,2350	0,4251	0,2717	0,8561
Datenschnitt: 07.03.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SEQUOIA – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren (Tabelle 2/2)

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
OS									
SEQUOIA	n. a.	0,1163	n. a.	0,0482	0,0672	n. a.	n. a.	0,4436	0,3704
PFS									
SEQUOIA	n. a.	0,9744	0,6104	0,3807	0,6495	0,9845	n. a.	0,4920	0,4680
Gesamtansprechen									
SEQUOIA	n. a.	0,2447	0,3904	0,7456	0,5234	n. b.	n. b.	n. b.	0,3980
EQ 5D VAS- Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)									
SEQUOIA	n. a.	0,6368	0,4228	0,8053	0,1138	0,9876	n. a.	0,2668	0,8395
EQ 5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
SEQUOIA	n. a.	0,2557	0,9117	n. a.	0,5655	n. a.	n. a.	0,0180	0,6607
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
Fatigue									
SEQUOIA	n. a.	0,7546	0,7668	0,9133	0,3664	0,7003	n. a.	0,7664	0,5498
Übelkeit und Erbrechen									
SEQUOIA	n. a.	0,9858	0,4591	0,9321	0,9656	0,9880	n. a.	0,2513	0,4017
Schmerz									
SEQUOIA	n. a.	0,4225	0,3584	0,6436	0,1162	0,3619	n. a.	0,7016	0,4856

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
Appetitverlust									
SEQUOIA	n. a.	0,8181	0,9243	0,7746	0,3163	0,5012	n. a.	0,8363	0,0440
Diarrhö									
SEQUOIA	n. a.	0,1610	0,6344	0,9140	0,8300	0,9880	n. a.	0,2254	0,0738
Dyspnoe									
SEQUOIA	n. a.	0,4292	0,5916	0,3404	0,9360	0,9885	n. a.	0,2294	0,1999
Schlaflosigkeit									
SEQUOIA	n. a.	0,0088	0,9492	0,8112	0,0752	0,9882	n. a.	0,3499	0,5459
Obstipation									
SEQUOIA	n. a.	0,3796	0,6011	0,4876	0,3550	0,6735	n. a.	0,6951	0,6610
Finanzielle Schwierigkeiten									
SEQUOIA	n. a.	0,8181	0,8245	0,9865	0,8486	0,9911	n. a.	0,4267	0,5145
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
Fatigue									
SEQUOIA	n. a.	0,1695	0,3996	n. a.	0,2796	n. a.	n. a.	0,0692	0,2516
Übelkeit und Erbrechen									
SEQUOIA	n. a.	0,6273	0,6820	n. a.	0,4121	n. a.	n. a.	0,0334	0,1537
Schmerz									
SEQUOIA	n. a.	0,9006	0,5631	n. a.	0,2116	n. a.	n. a.	0,9412	0,6477

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
Appetitverlust									
SEQUOIA	n. a.	0,8864	0,9062	n. a.	0,8329	n. a.	n. a.	0,1403	0,1580
Diarrhö									
SEQUOIA	n. a.	0,2682	0,6580	n. a.	0,8762	n. a.	n. a.	0,2051	0,2458
Dyspnoe									
SEQUOIA	n. a.	0,7331	0,4630	n. a.	0,9617	n. a.	n. a.	0,2026	0,3178
Schlaflosigkeit									
SEQUOIA	n. a.	0,0472	0,5871	n. a.	0,7074	n. a.	n. a.	0,0138	0,8874
Obstipation									
SEQUOIA	n. a.	0,3469	0,6356	n. a.	0,4402	n. a.	n. a.	0,3931	0,8635
Finanzielle Schwierigkeiten									
SEQUOIA	n. a.	0,4606	0,4457	n. a.	0,6213	n. a.	n. a.	0,7601	0,8789
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
SEQUOIA	n. a.	0,8911	0,4727	0,9219	0,8194	0,9864	n. a.	0,8760	0,6304
Physische Funktion									
SEQUOIA	n. a.	0,7714	0,5027	0,4745	0,0324	0,9801	n. a.	0,3848	0,7374
Rollenfunktion									
SEQUOIA	n. a.	0,5480	0,9469	0,3847	0,4637	0,9849	n. a.	0,1004	0,4208

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
Kognitive Funktion									
SEQUOIA	n. a.	0,4172	0,6177	0,1253	0,6906	0,9847	n. a.	0,9230	0,5137
Emotionale Funktion									
SEQUOIA	n. a.	0,1986	0,3174	0,5445	0,0840	0,9886	n. a.	0,8393	0,6757
Soziale Funktion									
SEQUOIA	n. a.	0,4193	0,0834	0,0957	0,0725	0,9987	n. a.	0,1823	0,7725
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
SEQUOIA	n. a.	0,2186	0,9867	0,8075	0,7926	n. a.	n. a.	0,0451	0,4832
Physische Funktion									
SEQUOIA	n. a.	0,1700	0,2651	n. a.	0,5578	n. a.	n. a.	0,0683	0,6915
Rollenfunktion									
SEQUOIA	n. a.	0,4215	0,4952	0,3016	0,8594	n. a.	n. a.	0,0240	0,1942
Kognitive Funktion									
SEQUOIA	n. a.	0,7166	0,2694	n. a.	0,4251	n. a.	n. a.	0,6259	0,9316
Emotionale Funktion									
SEQUOIA	n. a.	0,0913	0,7385	n. a.	0,9131	n. a.	n. a.	0,2015	0,8959
Soziale Funktion									
SEQUOIA	n. a.	0,3114	0,0825	n. a.	0,7182	n. a.	n. a.	0,0714	0,2148

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate									
<i>UE</i>									
SEQUOIA	n. a.	0,1391	0,7955	0,9724	0,1446	0,9655	n. a.	0,9373	0,3925
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>									
SEQUOIA	n. a.	0,9278	0,9933	0,7895	0,6167	0,9997	n. a.	0,0031	0,9883
<i>SUE</i>									
SEQUOIA	n. a.	0,1074	0,2418	0,3841	0,3499	n. b.	n. a.	0,6154	0,3961
<i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i>									
SEQUOIA	n. a.	0,9924	0,9902	0,9929	0,9925	0,9931	n. a.	0,9931	0,9895
UE nach SOC und PT									
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
SEQUOIA	n. a.	0,5917	0,2001	0,4023	0,2834	0,9454	n. a.	0,0407	0,9228
<i>PT: Anämie</i>									
SEQUOIA	n. a.	0,7996	0,1575	0,7005	0,9899	0,9949	n. a.	0,4971	0,7590
<i>PT: Neutropenie</i>									
SEQUOIA	n. a.	0,5054	0,0451	0,8828	0,4280	0,9915	n. a.	0,0378	0,8419
<i>PT: Thrombozytopenie</i>									
SEQUOIA	n. a.	0,3331	0,9937	0,9937	0,7503	n. a.	n. a.	0,9894	n. a.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
SEQUOIA	n. a.	0,7673	0,4573	0,9236	0,1033	0,9303	n. a.	0,4758	0,6892
PT: Obstipation									
SEQUOIA	n. a.	0,9863	0,2301	0,0861	0,2072	0,9924	n. a.	0,9897	0,4390
PT: Übelkeit									
SEQUOIA	n. a.	0,9877	0,3661	0,9891	0,1123	0,3447	n. a.	0,9893	0,2180
PT: Erbrechen									
SEQUOIA	n. a.	0,8802	0,8928	0,9591	0,2388	0,9925	n. a.	0,9916	0,9360
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
SEQUOIA	n. a.	0,5551	0,2233	0,8938	0,6929	0,7874	n. a.	0,3371	0,5518
PT: Periphere Ödeme									
SEQUOIA	n. a.	0,9924	0,9910	n. b.	0,9894	n. b.	n. a.	0,9907	0,9923
PT: Fieber									
SEQUOIA	n. a.	0,8718	0,3136	0,9872	0,7386	n. b.	n. a.	0,7869	0,7988
PT: Kontusion									
SEQUOIA	n. a.	0,4049	0,9896	0,9927	0,9901	0,9999	n. a.	0,9927	0,9900
PT: Infusionsbedingte Reaktion									
SEQUOIA	n. a.	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	n. a.	n. a.	0,9999	1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
SOC: Untersuchungen									
SEQUOIA	n. a.	0,3449	0,8758	0,9888	0,2441	0,8706	n. a.	0,0588	0,8667
PT: Erniedrigte Neutrophilenanzahl									
SEQUOIA	n. a.	0,6565	0,9911	0,9905	0,9906	n. a.	n. a.	0,9905	n. a.
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
SEQUOIA	n. a.	0,9658	0,7274	0,8405	0,5613	0,9918	n. a.	0,9878	0,4869
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
SEQUOIA	n. a.	0,6209	0,2294	0,9860	0,2245	0,9901	n. a.	0,5906	0,7423
PT: Patechien (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)									
SEQUOIA	n. a.	n. a.	n. a.	1,0000	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
PT: Hypotonie (SOC: Gefäßerkrankungen)									
SEQUOIA	n. a.	0,9918	0,7583	0,9918	0,7814	n. a.	n. a.	0,9939	n. a.
SUE nach SOC und PT									
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort									
SEQUOIA	n. a.	n. a.	n. a.	0,9926	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
SEQUOIA	n. a.	0,6971	0,1287	0,9889	0,8514	0,9797	n. a.	0,0236	0,9108

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
PT: Neutropenie									
SEQUOIA	n. a.	0,5010	0,1082	0,9854	0,2907	0,9916	n. a.	0,1275	0,8239
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
SEQUOIA	n. a.	0,0676	0,5967	n. b.	0,6047	n. b.	n. a.	0,9916	0,6092
SOC: Untersuchungen									
SEQUOIA	n. a.	0,9688	0,5521	0,9923	0,0139	n. a.	n. a.	0,0244	0,3497
PT: Erniedrigte Neutrophilenanzahl									
SEQUOIA	n. a.	0,7801	0,9909	0,9923	0,9914	n. a.	n. a.	0,9913	n. a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)									
Anämien									
SEQUOIA	n. a.	0,7578	0,1406	0,6607	0,9900	0,9950	n. a.	0,4654	0,8168
Blutungen									
SEQUOIA	n. a.	0,4375	0,2373	0,9894	0,8152	0,9918	n. a.	0,9852	0,8598
Hypertonie									
SEQUOIA	n. a.	0,9905	0,1581	0,9905	0,5413	n. b.	n. a.	0,9907	0,2920
Infektionen									
SEQUOIA	n. a.	0,6961	0,7713	0,9140	0,6666	0,7399	n. a.	0,5420	0,8685
Neutropenien									
SEQUOIA	n. a.	0,4676	0,0423	0,5845	0,4588	0,8667	n. a.	0,0004	0,4176

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)	Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (\leq ULN) vs. ja ($>$ ULN))	Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	Del(11q) (ja vs. nein)	Del(13q) (ja vs. nein)	Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)	Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)	Trisomie 12 (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ mg/l
Sekundäre Primärmalignome									
SEQUOIA	n. a.	0,9917	n. a.	0,9915	0,9920	n. b.	n. a.	0,9919	0,9921
Hautkrebs									
SEQUOIA	n. a.	0,9945	n. a.	0,9945	0,9920	n. a.	n. a.	0,9919	n. a.
Thrombozytopenien									
SEQUOIA	n. a.	0,3160	0,9906	0,9930	0,8516	0,6590	n. a.	0,3390	0,9924
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwerwiegend)									
Infektionen									
SEQUOIA	n. a.	0,0548	0,8686	0,9903	0,8182	n. b.	n. a.	0,9874	0,6916
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)									
Hypertonie									
SEQUOIA	n. a.	n. b.	n. a.	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	0,9940	n. a.
Infektionen									
SEQUOIA	n. a.	0,0676	0,5967	n. b.	0,6047	n. b.	n. a.	0,9916	0,6092
Neutropenien									
SEQUOIA	n. a.	0,4002	0,0847	0,9877	0,6873	0,8809	n. a.	0,0019	0,3401

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>Endpunkt Studie</p>	<p>Bulky Disease (< 10 vs. ≥ 10 cm)</p> <p>Erhöhte LDH-Werte zur Baseline (nein (≤ ULN) vs. ja (> ULN))</p> <p>Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)</p> <p>Del(11q) (ja vs. nein)</p> <p>Del(13q) (ja vs. nein)</p> <p>Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)</p> <p>Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)</p> <p>Trisomie 12 (ja vs. nein)</p> <p>β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 vs. > 3,5 mg/l)</p>
<p>Datenschnitt: 07.03.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)</p>	

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.8.1 Geschlecht

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
Männlich	21/63 (33,3)	NE [33,1; NE]	10/62 (16,1)	NE [38,9; NE]	1,80 [0,85; 3,84] 0,1208
Weiblich	9/41 (22,0)	NE [NE; NE]	17/44 (38,6)	28,1 [6,7; NE]	0,33 [0,15; 0,75] 0,0053
<i>Dyspnoe</i>					
Männlich	21/63 (33,3)	NE [30,5; NE]	19/62 (30,6)	NE [11,0; NE]	0,75 [0,40; 1,39] 0,3530
Weiblich	21/41 (51,2)	27,5 [8,9; NE]	11/44 (25,0)	NE [33,3; NE]	1,98 [0,95; 4,10] 0,0626
<i>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Kognitive Funktion</i>					
Männlich	35/63 (55,6)	19,4 [11,1; 33,1]	31/62 (50,0)	12,1 [6,0; 19,6]	0,81 [0,50; 1,32] 0,3857
Weiblich	28/41 (68,3)	11,2 [5,7; 22,3]	15/44 (34,1)	NE [13,9; NE]	1,92 [1,02; 3,59] 0,0398
<i>Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten</i>					
<i>UE</i>					
Männlich	61/63 (96,8)	0,5 [0,4; 0,8]	53/58 (91,4)	0,1 [0,1; 0,6]	0,88 [0,61; 1,27] 0,5889
Weiblich	40/41 (97,6)	1,0 [0,3; 1,7]	40/43 (93,0)	0,1 [0,0; 0,1]	0,42 [0,26; 0,67] 0,0003

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
<i>UE nach SOC und PT</i>					
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>					
Männlich	30/63 (47,6)	NE [11,7; NE]	29/58 (50,0)	6,8 [1,9; NE]	0,46 [0,26; 0,83] 0,0079
Weiblich	13/41 (31,7)	NE [38,9; NE]	29/43 (67,4)	1,0 [0,4; 3,9]	0,16 [0,07; 0,37] < 0,0001
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren								
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>								
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>								
Männlich	56/104	3,6 (11,33)	-0,2 (0,53)	47/106	2,8 (9,40)	-1,8 (0,59)	1,5 [-0,0; 3,1] 0,0533	0,19 [0,00; 0,38]
Weiblich	40/104	3,7 (8,84)	-2,4 (0,85)	37/106	4,1 (7,25)	0,6 (0,94)	-3,0 [-5,5; -0,5] 0,0183	-0,31 [-0,56; -0,06]
<i>Dyspnoe</i>								
Männlich	56/104	20,2 (26,73)	-2,9 (2,16)	47/106	13,5 (20,45)	-2,9 (2,37)	-0,0 [-6,4; 6,4] 0,9980	0,00 [-0,31; 0,31]
Weiblich	39/104	20,5 (29,24)	1,8 (2,20)	37/106	12,6 (21,30)	-7,8 (2,34)	9,6 [3,1; 16,0] 0,0040	0,50 [0,17; 0,83]
Datenschnitt: 07.03.2022								
a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.								
b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline								
c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm								
d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib-Behandlungsarm und dem BR-Behandlungsarm								
e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.								
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (3)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.2 Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
<i>EQ-5D VAS – Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					
< 65 Jahre	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	6/18 (33,3)	NE [3,1; NE]	0,36 [0,09; 1,45] 0,1344
≥ 65 Jahre	31/86 (36,0)	NE [35,8; NE]	16/88 (18,2)	NE [NE; NE]	1,65 [0,90; 3,01] 0,1019
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Appetitverlust</i>					
< 65 Jahre	4/18 (22,2)	NE [19,9; NE]	8/18 (44,4)	11,2 [5,8; NE]	0,21 [0,06; 0,75] 0,0098
≥ 65 Jahre	29/86 (33,7)	NE [35,9; NE]	23/88 (26,1)	NE [NE; NE]	0,94 [0,54; 1,62] 0,8192
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-58 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.3 Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
Fatigue					
< 65 Jahre	8/18 (44,4)	NE [3,0; NE]	10/18 (55,6)	6,0 [3,0; NE]	0,44 [0,16; 1,17] 0,0922
65-74 Jahre	32/60 (53,3)	19,5 [11,2; NE]	27/59 (45,8)	8,5 [5,6; 33,2]	0,70 [0,42; 1,17] 0,1734
≥ 75 Jahre	18/26 (69,2)	8,3 [2,9; 19,2]	11/29 (37,9)	NE [2,9; NE]	2,01 [0,95; 4,25] 0,0640
Appetitverlust					
< 65 Jahre	4/18 (22,2)	NE [19,9; NE]	8/18 (44,4)	11,2 [5,8; NE]	0,21 [0,06; 0,75] 0,0098
65-74 Jahre	17/60 (28,3)	NE [NE; NE]	15/59 (25,4)	NE [30,7; NE]	0,75 [0,38; 1,51] 0,4221
≥ 75 Jahre	12/26 (46,2)	35,9 [8,3; NE]	8/29 (27,6)	NE [5,6; NE]	1,57 [0,64; 3,85] 0,3185
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. \geq 75 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-59 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. \geq 75 Jahre)“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. \geq 75 Jahre)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 vs. 65 - 74 vs. \geq 75 Jahre)“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.4 Geografische Region

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
Nordamerika	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	4/13 (30,8)	14,0 [2,9; NE]	0,22 [0,04; 1,20] 0,0576
Europa	20/74 (27,0)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0)	NE [28,1; NE]	0,73 [0,39; 1,35] 0,3144
Asiatischer Pazifikraum	8/15 (53,3)	16,6 [8,3; NE]	3/19 (15,8)	NE [38,9; NE]	3,42 [0,90; 12,94] 0,0550
<i>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Emotionale Funktion</i>					
Nordamerika	5/15 (33,3)	NE [2,9; NE]	2/13 (15,4)	NE [8,2; NE]	1,99 [0,38; 10,29] 0,4033
Europa	22/74 (29,7)	NE [36,3; NE]	27/74 (36,5)	27,9 [14,1; NE]	0,55 [0,31; 0,97] 0,0368
Asiatischer Pazifikraum	11/15 (73,3)	8,4 [3,8; 28,1]	4/19 (21,1)	NE [5,8; NE]	3,66 [1,16; 11,52] 0,0177
<i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten</i>					
<i>UE</i>					
Nordamerika	15/15 (100,0)	0,5 [0,1; 0,8]	12/12 (100,0)	0,0 [0,0; 0,1]	0,31 [0,14; 0,71] 0,0054
Europa	71/74 (95,9)	0,9 [0,5; 1,2]	62/70 (88,6)	0,2 [0,1; 0,5]	0,73 [0,52; 1,04] 0,0986
Asiatischer Pazifikraum	15/15 (100,0)	0,2 [0,1; 1,2]	19/19 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	0,36 [0,17; 0,79] 0,0085

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
<i>UE nach SOC und PT</i>					
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
Nordamerika	7/15 (46,7)	NE [0,9; NE]	12/12 (100,0)	0,1 [0,0; 1,0]	0,13 [0,04; 0,37] < 0,0001
Europa	33/74 (44,6)	44,0 [9,7; NE]	28/70 (40,0)	NE [4,6; NE]	0,81 [0,48; 1,37] 0,4468
Asiatischer Pazifikraum	12/15 (80,0)	7,9 [0,1; 13,4]	16/19 (84,2)	0,2 [0,1; 2,8]	0,38 [0,15; 0,93] 0,0265
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren								
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>								
<i>Schlaflosigkeit</i>								
Nordamerika	14/104	16,7 (21,68)	-0,3 (4,51)	9/106	29,6 (26,06)	-6,4 (5,87)	6,1 [-9,6; 21,8] 0,4249	0,26 [-0,37; 0,89]
Europa	67/104	33,3 (31,78)	-7,2 (1,84)	58/106	20,1 (27,88)	-6,1 (2,03)	-1,1 [-6,6; 4,3] 0,6844	-0,05 [-0,30; 0,20]
Asiatischer Pazifikraum	15/104	22,2 (20,57)	6,2 (4,89)	17/106	27,5 (26,97)	-10,2 (4,66)	16,4 [2,6; 30,3] 0,0216	0,63 [0,12; 1,13]
Datenschnitt: 07.03.2022 a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib-Behandlungsarm und dem BR-Behandlungsarm e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p -Wert $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.5 Abstammung

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

4.3.1.3.8.6 Binet-Stadium zur Baseline

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Binet-Stadium“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.8.7 Krebsart

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Krebsart“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.8 ECOG-PS

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Fatigue</i>					
0	31/52 (59,6)	12,1 [5,7; 25,1]	20/50 (40,0)	19,3 [6,5; NE]	1,32 [0,75; 2,32] 0,3327
≥ 1	27/52 (51,9)	19,6 [13,7; NE]	28/56 (50,0)	5,9 [3,0; 33,2]	0,56 [0,33; 0,97] 0,0359
<i>UE von besonderem Interesse (Gesamtraten)</i>					
<i>Hypertonie</i>					
0	15/52 (28,8)	NE [NE; NE]	1/48 (2,1)	NE [NE; NE]	5,58 [0,67; 46,33] 0,0726
≥ 1	6/52 (11,5)	NE [NE; NE]	5/53 (9,4)	NE [8,3; NE]	0,16 [0,02; 1,07] 0,0453
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-62 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ wenige nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.9 Bulky-Disease (LDi \geq 5 cm)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky-Disease (LDi \geq 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Dyspnoe					
ja: jede Zielläsion LDi \geq 5 cm	4/20 (20,0)	NE [19,5; NE]	9/25 (36,0)	14,2 [5,8; NE]	0,33 [0,10; 1,11] 0,0606
nein	38/84 (45,2)	33,2 [14,1; NE]	21/81 (25,9)	NE [33,3; NE]	1,46 [0,86; 2,49] 0,1645
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate					
UE					
ja: jede Zielläsion LDi \geq 5 cm	20/20 (100,0)	0,4 [0,1; 1,0]	20/24 (83,3)	0,1 [0,0; 1,0]	1,15 [0,61; 2,15] 0,4790
nein	81/84 (96,4)	0,6 [0,5; 1,0]	73/77 (94,8)	0,1 [0,1; 0,1]	0,54 [0,39; 0,75] 0,0003
SUE					
ja: jede Zielläsion LDi \geq 5 cm	13/20 (65,0)	19,9 [5,8; NE]	4/24 (16,7)	NE [NE; NE]	1,90 [0,53; 6,72] 0,3136
nein	37/84 (44,0)	43,1 [31,2; NE]	34/77 (44,2)	NE [3,7; NE]	0,26 [0,14; 0,50] < 0,0001
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Bulky-Disease (LDi \geq 5 cm)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-63 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Bulky-Disease (LDi \geq 5 cm)“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Bulky-Disease (LDi \geq 5 cm)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bulky-Disease (LDi \geq 5 cm)“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.10 Bulky-Disease ($LDi \geq 10$ cm)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Bulky-Disease ($LDi \geq 10$ cm)“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.8.11 Erhöhte LDH-Werte zur Baseline

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Erhöhte LDH-Werte zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Schlaflosigkeit</i>					
Ja (> ULN)	6/25 (24,0)	NE [28,1; NE]	10/25 (40,0)	19,7 [3,0; NE]	0,31 [0,11; 0,88] 0,0216
Nein (≤ ULN)	43/79 (54,4)	23,8 [14,6; 38,9]	25/80 [31,3]	39,3 [24,9; NE]	1,46 [0,89; 2,39] 0,1329
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Erhöhte LDH-Werte zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren								
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>								
<i>Schlaflosigkeit</i>								
Ja (> ULN)	23/104	33,3 (30,15)	-10,2 (2,87)	18/106	22,2 (22,87)	-5,6 (3,36)	-4,6 [-13,6; 4,4] 0,3099	-0,21 [-0,62; 0,19]
Nein (≤ ULN)	73/104	27,9 (29,40)	-2,5 (1,87)	66/106	22,7 (28,74)	-7,2 (2,00)	4,6 [-0,8; 10,0] 0,0929	0,20 [-0,03; 0,44]
Datenschnitt: 07.03.2022 a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib-Behandlungsarm und dem BR-Behandlungsarm e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Erhöhte LDH-Werte zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Erhöhte LDH-Werte zur Baseline“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Erhöhte LDH-Werte zur Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Erhöhte LDH-Werte zur Baseline“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.12 Zytopenie zur Baseline

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Zytopenie zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
<i>UE nach SOC und PT</i>					
<i>PT: Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)</i>					
Ja	14/49 (28,6)	NE [NE; NE]	22/48 (45,8)	NE [3,6; NE]	0,43 [0,21; 0,87] 0,0164
Nein	2/55 (3,6)	NE [NE; NE]	16/53 (30,2)	NE [NE; NE]	0,05 [0,01; 0,37] < 0,0001
<i>UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)</i>					
<i>Neutropenien</i>					
Ja	17/49 (34,7)	NE [25,1; NE]	31/48 (64,6)	2,7 [1,0; 4,6]	0,33 [0,18; 0,62] 0,0003
Nein	3/55 (5,5)	NE [NE; NE]	22/53 (41,5)	NE [4,8; NE]	0,06 [0,02; 0,28] < 0,0001
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Zytopenie zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-66 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Zytopenie zur Baseline“ nur wenige und gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Zytopenie zur Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Zytopenie zur Baseline“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.13 Del(11q)

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „del(11q)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
Gesamtüberleben (OS)					
Ja	3/11 (27,3)	NE [21,7; NE]	1/13 (7,7)	NE [NE; NE]	4,19 [0,44; 40,40] 0,1776
Nein	3/93 (3,2)	NE [NE; NE]	9/93 (9,7)	NE [NE; NE]	0,30 [0,08; 1,11] 0,0556
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „del(11q)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-67 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „del(11q)“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „del(11q)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „del(11q)“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.14 Del(13q)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „del(13q)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
Physische Funktion					
Ja	29/69 (42,0)	33,6 [22,2; NE]	17/66 (25,8)	NE [NE; NE]	1,24 [0,68; 2,25] 0,4881
Nein	9/35 (25,7)	NE [35,9; NE]	15/40 (37,5)	34,5 [8,3; NE]	0,40 [0,17; 0,93] 0,0274
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT					
SOC: Untersuchungen					
Ja	2/69 (2,9)	NE [NE; NE]	15/64 (23,4)	NE [NE; NE]	0,05 [0,01; 0,40] < 0,0001
Nein	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	2/37 (5,4)	NE [NE; NE]	1,58 [0,26; 9,45] 0,6151
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „del(13q)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-68 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „del(13q)“ wenige nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „del(13q)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „del(13q)“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.15 Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Anomalien)“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.8.16 Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Komplexer Karyotyp (< 5 vs. ≥ 5 Anomalien)“ konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

4.3.1.3.8.17 Trisomie 12

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Trisomie 12“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
<i>Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten</i>					
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>					
Ja	12/14 (85,7)	6,3 [1,0; 21,2]	10/17 (58,8)	1,9 [1,0; NE]	0,98 [0,40; 2,41] 0,9572
Nein	47/90 (52,2)	33,6 [19,4; NE]	63/84 (75,0)	2,1 [1,0; 3,7]	0,21 [0,13; 0,34] < 0,0001
<i>UE nach SOC und PT</i>					
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
Ja	5/14 (35,7)	NE [1,0; NE]	7/17 (41,2)	NE [0,9; NE]	0,85 [0,27; 2,68] 0,7807
Nein	25/90 (27,8)	NE [NE; NE]	49/84 (58,3)	3,7 [1,3; NE]	0,23 [0,13; 0,39] < 0,0001
<i>PT: Neutropenie</i>					
Ja	3/14 (21,4)	NE [2,0; NE]	3/17 (17,6)	NE [NE; NE]	1,31 [0,27; 6,52] 0,7367
Nein	13/90 (14,4)	NE [NE; NE]	35/84 (41,7)	NE [4,6; NE]	0,21 [0,10; 0,42] < 0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT					
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
Ja	3/14 (21,4)	NE [2,3 NE]	3/17 (17,6)	NE [NE; NE]	1,31 [0,27; 6,52] 0,7367
Nein	14/90 (15,6)	NE [NE; NE]	38/84 (45,2)	NE [3,9; NE]	0,17 [0,09; 0,36] < 0,0001

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
SOC: Untersuchungen					
Ja	3/14 (21,4)	NE [7,4; NE]	3/17 (17,6)	NE [NE; NE]	1,16 [0,23; 5,76] 0,8539
Nein	3/90 (3,3)	NE [NE; NE]	14/84 (16,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,45] 0,0002
UE von besonderem Interesse (Gesamtraten)					
Neutropenien					
Ja	6/14 (42,9)	NE [1,2; NE]	5/17 (29,4)	NE [3,7; NE]	1,70 [0,52; 5,59] 0,3736
Nein	14/90 (15,6)	NE [NE; NE]	48/84 (57,1)	3,9 [3,6; NE]	0,14 [0,07; 0,28] < 0,0001
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Neutropenien					
Ja	5/14 (35,7)	NE [2,0; NE]	5/17 (29,4)	NE [3,7; NE]	1,30 [0,37; 4,48] 0,6815
Nein	12/90 (13,3)	NE [NE; NE]	42/84 (50,0)	5,5 [3,7; NE]	0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Trisomie 12“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren								
EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Ja	13/104	75,5 (15,65)	13,8 (3,39)	17/106	71,5 (27,27)	3,9 (3,01)	10,0 [0,7; 19,3] 0,0365	0,66 [0,07; 1,25]
Nein	85/104	76,1 (17,36)	4,0 (1,22)	67/106	72,8 (18,30)	5,8 (1,39)	-1,8 [-5,5; 1,8] 0,3225	-0,13 [-0,39; 0,13]
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Übelkeit und Erbrechen								
Ja	13/104	1,3 (4,62)	-0,6 (2,14)	16/106	5,2 (7,98)	1,6 (1,99)	-2,2 [-8,3; 3,9] 0,4681	-0,17 [-0,61; 0,28]
Nein	83/104	4,0 (10,92)	-1,1 (0,41)	68/106	2,9 (8,61)	-1,5 (0,47)	0,4 [-0,8; 1,6] 0,4941	0,06 [-0,10; 0,21]
Schlaflosigkeit								
Ja	13/104	33,3 (23,57)	-16,3 (4,42)	16/106	29,2 (31,91)	-6,3 (4,11)	-10,0 [-22,4; 2,4] 0,1102	-0,42 [-0,93; 0,08]
Nein	83/104	28,5 (30,41)	-2,8 (1,68)	68/106	21,1 (26,33)	-7,3 (1,90)	4,4 [-0,5; 9,4] 0,0806	0,20 [-0,02; 0,42]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			BR			Zanubrutinib vs. BR	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
Ja	13/104	76,3 (17,63)	11,4 (3,45)	16/106	69,8 (28,69)	1,2 (3,19)	10,2 [0,5; 19,9] 0,0401	0,57 [0,05; 1,08]
Nein	84/104	71,4 (19,16)	1,7 (1,40)	68/106	72,1 (19,62)	3,0 (1,58)	-1,3 [-5,5; 2,8] 0,5285	-0,08 [-0,32; 0,17]
Rollenfunktion								
Ja	13/104	87,2 (19,43)	10,7 (4,00)	16/106	84,4 (27,53)	-2,1 (3,66)	12,8 [1,6; 23,9] 0,0262	0,70 [0,12; 1,29]
Nein	84/104	80,4 (26,91)	2,2 (1,71)	68/106	84,8 (22,07)	4,2 (1,93)	-2,0 [-7,1; 3,1] 0,4395	-0,10 [-0,35; 0,15]
Datenschnitt: 07.03.2022 a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib-Behandlungsarm und dem BR-Behandlungsarm e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Trisomie 12“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Trisomie 12“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „Trisomie 12“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Trisomie 12“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.18 β 2-Mikroglobulin zur Baseline

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren

SEQUOIA Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		BR		Zanubrutinib vs. BR
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
FCR-ungeeignete Patienten ohne genetische Risikofaktoren					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
Appetitverlust					
$\leq 3,5$ mg/l	12/47 (25,5)	NE [NE; NE]	17/49 (34,7)	NE [8,3; NE]	0,47 [0,22; 0,98] 0,0381
$\geq 3,5$ mg/l	21/54 (38,9)	36,3 [22,4; NE]	13/54 (24,1)	NE [NE; NE]	1,32 [0,66; 2,64] 0,4330
Datenschnitt: 07.03.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem BR-Behandlungsarm als Referenzgruppe berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (3)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-71 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline“ ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie SEQUOIA zeigen, dass Belege für eine Interaktion bei allen Endpunkten nur vereinzelt auftraten. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, sodass nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch Subgruppenmerkmale ausgegangen wird.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-72: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
SEQUOIA	<ul style="list-style-type: none"> • SAP (9) • CSP (8) • CSR (10) • Zusatzanalysen für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren (3) • Tam et al. 2022 (38) • ClinicalTrials.gov (34) • EU-CTR (35) • ICTRP (36, 37)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL (1). Im vorliegenden Modul 4A erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der BR bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind.

Studienqualität

Der Nachweis, der für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, herangezogen wird, beruht auf der internationalen, randomisierten unverblindeten Phase III-Studie SEQUOIA. In der Studie SEQUOIA wurde u. a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib als Monotherapie im Vergleich zu Bendamustin und Rituximab untersucht. Es wurden Patienten mit einer CD20-positiven CLL-Diagnose nach iwCLL-Kriterien, die ungeeignet für eine FCR-Therapie sind, eingeschlossen. Eine Behandlungsbedürftigkeit wurde ebenfalls gemäß der iwCLL-Kriterien festgestellt (14).

Die Studie wurde von der Unabhängigen Ethikkommission/Institutioneller Prüfungsausschuss in Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchgeführt. Um die Einhaltung von GCP und aller geltenden gesetzlichen Bestimmungen zu gewährleisten, führte der Sponsor oder ein Beauftragter Qualitätssicherungsaudits durch. Zudem wurde das EDC (Electronic Data Capture)-System, ein validiertes Datenmanagementsystem, verwendet.

Die Kohortenzuteilung basierte auf dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein der spezifischen genetischen Deletion del(17p), die mit einem schlechten klinischen Therapieansprechen auf eine Standardchemotherapie assoziiert ist. Für Studienteilnehmer ohne del(17p) erfolgte die Randomisierung in die Kohorten 1/1a mithilfe des Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet. Stratifizierungsfaktoren für die Kohorte 1 waren das Alter der Patienten (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), das Binet-Stadium (C vs. A oder B), der IGHV-Mutationsstatus (mutiert vs. nicht-mutiert) und die geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik). Aufgrund des offenen Studiendesigns, waren weder das Studienpersonal noch die Patienten gegenüber der jeweiligen Intervention verblindet.

Der Zugang zu patientenindividuellen Daten war ausschließlich vordefiniertem Studienpersonal erlaubt. Personen mit Zugriff auf patientenindividuelle Daten war es verboten, Datenzusammenfassungen zu erstellen oder Daten weiterzugeben. Die zentrale Auswertung bildgebender Verfahren wurde ohne Kenntnis der Behandlung durchgeführt.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit herangezogen. Alle betrachteten Endpunkte sind in ihrer Operationalisierung als valide anzusehen und als patientenrelevant zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. In der Studie SEQUOIA konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die Endpunkte OS, PFS und Gesamtansprechen wird als niedrig eingestuft. Bedingt durch das unverblindete Studiendesign und daraus resultierender Kenntnis der Intervention kann eine Verzerrung der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30) sowie einzelner Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nicht ausgeschlossen werden (Anhang 4-F).

Evidenzstufe

Die Studie SEQUOIA entspricht gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib (RCT) (2).

Aussagekraft der Nachweise

In der Gesamtschau weisen aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte Studie SEQUOIA die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib eine hohe Validität und Aussagekraft auf, sodass für Endpunkte mit einem geringen Verzerrungspotenzial **ein Hinweis** und für Endpunkte mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial **ein Anhaltspunkt** auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zVT Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind. Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-84 zusammengefasst.

Tabelle 4-84: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren – 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	
Mortalität						
OS	6 ^a /104 (5,8)	NE	10 ^a /106 (9,4)	NE	HR: 0,54 [0,20; 1,49] 0,1129	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
PFS	13 ^b /104 (12,5)	NE	29 ^b /106 (27,4)	44,0	HR: 0,37 [0,19; 0,70] 0,0009	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] 0,0107	
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					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ- C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<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] 0,0164	
Sicherheit						
UE	101/104 (97,1)	0,5	93/101 (92,1)	0,1	HR: 0,65 [0,49; 0,87] 0,0071	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] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	50/104 (48,1)	39,3	38/101 (37,6)	NE	HR: 0,39 [0,23; 0,68] 0,0006	
Therapieab- brüche aufgrund von UE	10/104 (9,6)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,06 [0,01; 0,48] 0,0003	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

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>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	30/104 (28,8)	NE	56/101 (55,4)	3,7	HR: 0,28 [0,17; 0,46] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<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] 0,0029		
	<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] < 0,0001		
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	19/104 (18,3)	NE	33/101 (32,7)	NE	HR: 0,28 [0,14; 0,54] 0,0001		
	<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
	21/104 (20,2)	NE	21/101 (20,8)	NE	HR: 0,41 [0,19; 0,88] 0,0177		
	<i>PT Anämie</i>						
	6/104 (5,8)	NE	20/101 (19,8)	NE	HR: 0,13 [0,04; 0,45] 0,0001		
	<i>PT Neutropenie</i>						
	16/104 (15,4)	NE	38/101 (37,6)	NE	HR: 0,27 [0,15; 0,51] < 0,0001		
	<i>PT Thrombozytopenie</i>						
	4/104 (3,8)	NE	11/101 (10,9)	NE	HR: 0,25 [0,07; 0,89] 0,0206		
	<i>PT Obstipation</i>						
	13/104 (12,5)	NE	24/101 (23,8)	NE	HR: 0,20 [0,08; 0,49] 0,0001		
	<i>PT Übelkeit</i>						
	13/104 (12,5)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,19 [0,09; 0,41] < 0,0001		
<i>PT Erbrechen</i>							
13/104 (12,5)	NE	15/101 (14,9)	NE	HR: 0,35 [0,14; 0,90] 0,0228			
<i>PT Ödem peripher</i>							
9/104 (8,7)	NE	11/101 (10,9)	NE	HR: 0,15 [0,03; 0,68] 0,0047			

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 Fieber</i>						
	8/104 (7,7)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,09 [0,03; 0,26] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Kontusion</i>						
	27/104 (26,0)	NE	2/101 (2,0)	NE	HR: 11,21 [2,63; 47,80] < 0,0001		
	<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] < 0,0001		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
	3/104 (2,9)	NE	15/101 (14,9)	NE	HR: 0,18 [0,05; 0,62] 0,0022		
	<i>PT Thrombozytenzahl vermindert</i>						
	1/104 (1,0)	NE	10/101 (9,9)	NE	HR: 0,0 [0,00; NE] 0,0009		
	<i>PT Petechien</i>						
	12/104 (11,5)	NE	0/101 (0,0)	NE	HR: 2,92*10 ⁷ [0,00, NE] 0,0010		
<i>PT Hypotonie</i>							
3/104 (2,9)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,19 [0,06; 0,68] 0,0041			
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] < 0,0001	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] 0,0486		
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
	22/104 (21,2)	NE	14/101 (13,9)	NE	HR: 0,31 [0,11; 0,87] 0,0181		
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
6/104 (5,8)	NE	17/101 (16,8)	NE	HR: 0,21 [0,07; 0,61] 0,0017			
<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] 0,0216			

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>PT Febrile Neutropenie</i>						
	1/104 (1,0)	NE	8/101 (7,9)	NE	HR: 0,11 [0,01; 0,91] 0,0133	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>PT Neutropenie</i>						
	13/104 (12,5)	NE	34/101 (33,7)	NE	HR: 0,23 [0,11; 0,46] < 0,0001		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
3/104 (2,9)	NE	13/101 (12,9)	NE	HR: 0,20 [0,06; 0,72] 0,0060			
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] 0,0084	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] 0,0084		
<i>Anämie</i>							
UE von besonderem Interesse	6/104 (5,8)	NE	21/101 (20,8)	NE	HR: 0,13 [0,04; 0,42] 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Blutungen</i>						
	53/104 (51,0)	21,6	7/101 (6,9)	NE	HR: 8,43 [3,81; 18,66] < 0,0001		
	<i>Neutropenie</i>						
	20/104 (19,2)	NE	53/101 (52,5)	4,8	HR: 0,23 [0,13; 0,40] < 0,0001		
	<i>Thrombozytopenie</i>						
	5/104 (4,8)	NE	19/101 (18,8)	NE	HR: 0,14 [0,04; 0,46] 0,0002		
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] 0,0181		
	<i>Neutropenie</i>						
	17/104 (16,3)	NE	47/101 (46,5)	NE	HR: 0,21 [0,11; 0,39] < 0,0001		
	<i>Thrombozytopenie</i>						
2/104 (1,9)	NE	7/101 (6,9)	NE	HR: 0,13 [0,02; 1,06] 0,0247			

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	
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.						
Quelle: (3)						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (07.03.2022) waren 6 Patienten (5,8 %) im Zanubrutinib-Behandlungsarm und 10 Patienten (9,4 %) im BR-Behandlungsarm verstorben (HR [95 % KI]: 0,54 [0,20; 1,49]; p = 0,1129). Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es 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

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib im Vergleich zur BR statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Im Zanubrutinib-Behandlungsarm erlitten lediglich 12,5 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben, wohingegen bei mehr als einem Viertel (27,4 %) der Patienten im Kontrollarm eine Krankheitsprogression oder das Ereignis Tod beobachtet wurden. Dieser Vorteil entspricht einem um 63 % reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,70]; p = 0,0009). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde im Zanubrutinib-Arm nicht erreicht und betrug im BR-Arm 44,0 Monate.

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

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

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 ergab sich für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigten sich in der MMRM-Analyse keine klinisch relevanten Unterschiede. Die Mittelwerte im Studienverlauf zeigen einen gleichbleibenden Verlauf (Anhang 4-G). Der **Zusatznutzen** für den Endpunkt EQ-5D VAS ist **nicht belegt**.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ergab sich für die Verschlechterung in den Symptomskalen um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der MMRM-Analyse konnten keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet werden. Der Verlauf der Mittelwerte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 über den Studienverlauf hinweg zeigt einen gleichbleibenden Verlauf (Anhang 4-G). Der **Zusatznutzen** für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ist **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, bei Verwendung der validierten und akzeptierten MID von 10, ein statistisch signifikanter Vorteil für Zanubrutinib (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,92]; $p = 0,0164$). 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. Patienten, die Zanubrutinib erhielten, erfuhren gegenüber Patienten im Kontrollarm weniger Einschränkungen im Alltag und profitierten von einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für die restlichen Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurde in der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Ebenso zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede in den MMRM-Analysen.

Insgesamt zeigen die Mittelwerte im Studienverlauf eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Zanubrutinib (Anhang 4-G).

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

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie SEQUOIA war mit 36,34 Monaten im Zanubrutinib-Behandlungsarm im Vergleich zu 7,75 Monaten im BR-Behandlungsarm deutlich länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt zeigte sich, dass unerwünschte Ereignisse unter Zanubrutinib in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten später auftraten (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]; $p = 0,0071$). Dies entspricht einem statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil mit **beträchtlichem Ausmaß**.

Klinisch relevante 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 (3).

UE, die bei Patienten unter der Vergleichstherapie BR auftraten, wiesen zudem einen höheren Schweregrad auf. Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) konnte unter Zanubrutinib gegenüber BR ein um 73 % reduziertes Risiko beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,18; 0,42]; $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass die Patienten unter Zanubrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind oder einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5). Die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse ist für den Patienten entsprechend von hoher Bedeutung. Auch für SUE konnte mit einem um 61 % reduzierteren 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, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Zanubrutinib aufwies. Dies entspricht einem um 94 % reduzierten Risiko eine Therapie mit Zanubrutinib im Vergleich zu BR aufgrund von UE abubrechen (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,48]; $p = 0,003$). Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 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.

Sowohl für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 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 [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,45]; $p < 0,0001$), febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 0,91]; $p = 0,0133$), Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,46]; $p < 0,0001$) und Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,06; 0,72]; $p = 0,0060$) für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3).

Insbesondere bei hämatologischen Malignitäten sind UE, die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems umfassen, von hoher Relevanz, da die Grunderkrankung die Funktion des blutbildenden Systems bereits einschränkt.

Vorteile, die das blutbildende System betreffen, zeigen sich ebenfalls in den UE von besonderem Interesse. Das Risiko eine Anämie zu erleiden, ist unter Zanubrutinib gegenüber BR um 87 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,04; 0,42]; $p = 0,0001$). Ebenso traten Neutropenien und Thrombozytopenien sowohl unabhängig vom Schweregrad als auch mit höherem Schweregrad (CTCAE-Grad ≥ 3) seltener auf. Das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden war statistisch signifikant sowie klinisch relevant reduziert.

Typische Nebenwirkungen der bereits zugelassenen BTK-Inhibitoren umfassen insbesondere Blutungen und 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 ≥ 2 und kardialen Komorbiditäten (4, 5). Blutungen, einschließlich schwerer Blutungen, sowie Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern und Bluthochdruck wurden im Rahmen der Studie SEQUOIA als UE von besonderem Interesse erhoben. Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern trat unter Zanubrutinib lediglich mit geringem Schweregrad (CTCAE-Grad ≤ 2) auf.

Auch Blutungen traten unter Zanubrutinib überwiegend mit geringem Schweregrad auf. Für Blutungsereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE zeigte sich kein Unterschied gegenüber BR. Lediglich auf Ebene der UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads konnte ein statistisch signifikanter Nachteil von Zanubrutinib gegenüber BR beobachtet werden (HR: 8,43 [3,81; 18,66]; $p < 0,0001$). Insgesamt 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. 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 therapierelevanten Nutzens für Zanubrutinib, die einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT BR entspricht.

Supportive Ergebnisse zur Kohorte 2 der Studie SEQUOIA

Ergänzend werden im vorliegenden Dossier die Daten der Kohorte 2 aus der Studie SEQUOIA dargestellt (Tabelle 4-85). Diese Kohorte umfasst Patienten mit del(17p). Die del(17p) ist mit einem schlechten klinischen Ansprechen, verkürztem PFS sowie Gesamtüberleben auf eine Chemoimmuntherapie assoziiert. Aus diesem Grund sollten Patienten mit del(17p) gemäß DGHO-Leitlinie einen BTK-Inhibitor oder Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab erhalten (22). Patienten dieser Kohorte erhielten zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib als Monotherapie. Insgesamt wurden 111 Patienten in diese Kohorte eingeschlossen.

Die mediane Behandlungsdauer der Patienten in Kohorte 2 betrug 39,36 Monate und die mediane Nachbeobachtungszeit 40,15 Monate. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch, war Tod (9,0 %) oder Rückzug der Einverständniserklärung durch den Patienten (3 %).

Das mediane Alter der Patienten in Kohorte 2 lag bei 70 Jahren (Min; Max: 42; 86), wobei 71,2 % männliche und 28,8 % weibliche Patienten waren. Die Patienten stammten vor allem aus Europa (46,8 %) bzw. dem asiatisch-pazifischen Raum (42,3 %). Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Abstammung (94,6 %).

Die mediane Zeit zwischen der initialen Diagnose und der Studienaufnahme betrug ca. 21,39 Monate (Min; Max: 1,1; 323,8). Neben der del(17p) besitzen 66,7 % der Patienten der Kohorte 2 auch eine del(13p) und 33,3 % eine del(11p). 99,1 % der Patienten haben bereits eine Strahlentherapie erhalten.

Weitere krankheitsbezogene und sonstige Patientencharakteristika sind den Studienunterlagen sowie dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Auf Grundlage der oben beschriebenen Charakteristika ist eine hinreichende Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Kohorte 2 auf den deutschen Versorgungskontext zulässig (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Rücklaufquoten zu den Fragebögen der EQ-5D VAS sowie des EORTC QLQ-C30 lagen bis zu Zyklus 37 bei konstant > 70 %. Im Folgenden werden die Veränderungen der EQ-5D VAS sowie EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen sowie Funktionsskalen) von Baseline zu Zyklus 37 dargestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Zanubrutinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL (Kohorte 2)

Endpunkt	Effektmaße	SEQUOIA (Kohorte 2)
Mortalität		
OS	n ^a /N (%) Median in Monaten [95 %-KI]	10/111 (9,0) NE [NE; NE]
Morbidität		
PFS	n ^b /N (%) Median in Monaten [95 %-KI]	20/111 (18,0) NE [NE; NE]
Gesamtansprechen (Prüfarzt)	n/N (%) [95 % KI]	108/111 (97,3) [92,3; 99,4]
EQ-5D VAS	Veränderung zur Baseline MW (SD)	9,1 (17,78)
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		
Schmerz	Veränderung zur Baseline MW (SD)	-2,3 (22,33)
Fatigue		-13,4 (22,51)
Übelkeit und Erbrechen		-4,7 (12,98)
Dyspnoe		-8,4 (23,09)
Schlaflosigkeit		-5,9 (27,09)
Appetitlosigkeit		-9,9 (24,82)
Obstipation		-1,0 (25,48)
Diarrhö		-2,3 (19,08)
Finanzielle Belastung		-0,6 (14,23)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)		
Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung zur Baseline MW (SD)	5,5 (23,91)
Rollenfunktion		8,8 (25,60)
Physische Funktion		4,1 (16,24)
Kognitive Funktion		-0,6 (18,22)
Emotionale Funktion		5,4 (16,14)
Soziale Funktion		5,5 (24,48)
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE	n/N (%)	109/111 (98,2)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		69/111 (62,2)
SUE		54/111 (48,6)
Therapieabbrüche aufgrund von UE		12/111 (10,8)

Endpunkt	Effektmaße	SEQUOIA (Kohorte 2)
Tod aufgrund von UE		4/111 (3,6)
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. Quelle: (22)		

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (07.03.2022) waren in der Kohorte 2 der Studie SEQUOIA zehn Patienten verstorben. Dies entspricht einem Anteil von 9,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Bei 20 von 111 Patienten (18,0 %) der Kohorte 2 der Studie SEQUOIA trat zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (07.03.2022) eine Krankheitsprogression oder der Tod ein. Der Median wurde nicht erreicht.

Gesamtansprechen

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (07.03.2022) zeigten nahezu alle Patienten der Kohorte 2 (108 von 111 Patienten: 97,3 %, 95 %-KI: [92,3; 99,4]) ein Gesamtansprechen gemäß den iwCCL Kriterien mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbezogene Lymphozytose (Patienten mit CLL) und gemäß Lugano Klassifikation für NHL (Patienten mit SLL).

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

Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS in Zyklus 37 im Vergleich zur Baseline zeigte sich eine Verbesserung des Gesundheitszustands bei einer Behandlung mit Zanubrutinib.

Eine Verbesserung der Symptomatik konnte ebenfalls für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in Zyklus 37 im Vergleich zur Baseline beobachtet werden.

Diese Daten zeigen, dass Zanubrutinib bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit einer del(17p) mehrheitlich zu einer Verbesserung der Symptomatik führen kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mithilfe des EORTC QLQ-C30, konnte nur für die Funktionsskalen kognitive Funktion eine Verbesserung in Zyklus 37 im Vergleich zur Baseline beobachtet werden.

Sicherheit

In der Kohorte 2 der Studie SEQUOIA traten unter Zanubrutinib bei nahezu allen Patienten UE, unabhängig vom Schweregrad, auf (98,2 %). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 69 Patienten (62,2 %) auf und bei 54 Patienten (48,6 %) wurde mindestens ein SUE erfasst. Zwölf Patienten (10,8 %) mussten die Therapie mit Zanubrutinib aufgrund von UE abbrechen und ebenfalls vier Patienten (3,6 %) waren bis zum finalen Datenschnitt (07.03.2022) aufgrund eines UE verstorben.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier primär die Ergebnisse der Studie SEQUOIA (Kohorte 1) sowie ergänzend die Ergebnisse der Kohorte 2 dieser Studie herangezogen.

Patienten mit del(17p) weisen ein schlechtes klinisches Ansprechen und ein verkürztes progressionsfreies Überleben auf, sodass diese als Hochrisikopatienten bezeichnet werden (22, 41). Aus diesem Grund benötigen Patienten mit del(17p) eine zielgerichtete, möglichst nebenwirkungsarme Therapie, um eine Verbesserung der Symptomatik und des allgemeinen Gesundheitszustandes zu erreichen.

Anhand der oben aufgeführten Ergebnisse wird ersichtlich, dass eine Behandlung mit Zanubrutinib, bei einem guten Sicherheitsprofil, sowohl zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt, als auch die Symptomlast der Patienten verbessern kann.

Diese Ergebnisse gehen einher mit vorherigen Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass durch den Einsatz eines BTK-Inhibitors wie z. B. Acalabrutinib oder Ibrutinib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Patienten eintritt (5, 22, 42). Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben waren hierbei konsistent (über die Subgruppen, einschließlich der Hochrisikopatienten bei Acalabrutinib) zu den Hochrisikopatienten (5, 42).

Gemäß der DGHO-Leitlinie ist somit die Behandlung von Patienten mit einer del(17p)-Mutation nahezu im selben Maße vorteilhaft wie die Behandlung von Patienten ohne diesen prognostischen Risikofaktor (22).

Hinzukommend ist eine Therapie mit Zanubrutinib im Vergleich zu anderen BTK-Inhibitoren besser verträglich. Studienergebnisse von Idelalisib deuten darauf hin, dass infektionsbedingte Todesfälle durch eine solche Behandlung verursacht werden können (22). Zudem treten bei der Behandlung mit Idelalisib klinisch relevante Nebenwirkungen wie Neutropenien und Infektionen auf (43).

Im Rahmen des Einsatzes von Venetoclax werden zudem Nebenwirkungen wie febrile Neutropenien, Pneumonien und ein initiales Tumorlyse-Syndrom beobachtet (22, 44). Bei dem Einsatz von Ibrutinib besteht zudem ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ohne genetische Risikofaktoren und die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (In Kraft getreten am 17. August 2022). 2022 [Aufgerufen am: 17.10.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.
3. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie SEQUOIA. 2022.
4. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022. 2022 [Aufgerufen am: 27.10.2022]; Abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022>.
5. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2022. 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-433. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL. 2022.
7. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
8. BeiGene Ltd. Studienprotokoll (Amendment 5) - An international, phase 3, open-label, randomized study of BGB-3111 compared with Bendamustine plus Rituximab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA). 2021.
9. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan (Version 1.0) - An international, phase 3, open-label, randomized study of BGB-3111 compared with Bendamustine plus Rituximab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA). 2021.
10. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off data: 07 March 2022) - An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (SEQUOIA). 2022.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022.
12. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019.
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.

14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, 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):5446-56.
15. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2820-2.
16. Food and Drug Administration (FDA) Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2018.
17. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
18. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre ME, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol*. 2015;22(3):e148-56.
19. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.
20. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123(12):1810-7.
21. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2018.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020.
23. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3665-73.
24. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
25. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020 [Aufgerufen am: 05.10.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie). 2021 [Aufgerufen am: 27.10.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7578/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-593_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie). 2021 [Aufgerufen am: 27.10.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7577/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_TrG.pdf.
29. Fayers P.M. ANK, Bjordal K., Groenvold M., Curran D., Bottomley A., on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Brussels).2001.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. 2021 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8140/2021-12-16_VerfO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5_ZD.pdf.
31. Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. Br J Haematol. 2008;143(5):690-7.
32. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. New England Journal of Medicine. 2014;370(12):1101-10.
33. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. Qual Life Res. 2015;24(12):2895-906.
34. clinicaltrials.gov. A Study Comparing Zanubrutinib With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Previously Untreated CLL or SLL (SEQUOIA). 2022 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336333>.
35. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma EudraCT Number: 2017-001551-31. 2022 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BGB-3111-304>.
36. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma ICTRP Number: EUCTR2017-001551-31-CZ. 2022 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-CZ>.
37. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma ICTRP Number: EUCTR2017-001551-31-HU. 2022 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-HU>.

38. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-43.
39. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. 2016.
40. 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.
41. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American journal of hematology.* 2021;96(12):1679-705.
42. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib). Stand: November 2021. 2021.
43. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Zydelig 100 - 150 mg Filmpillen (Idelalisib). Stand: September 2021. 2021.
44. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmpillen (Venetoclax). Stand: März 2022. 2022.
45. Lefebvre C., Manheimer E., Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration. 2015.
46. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-42.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.10.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Zanubrutinib.mp.	55
2	Brukinsa.mp.	0
3	(BGB-3111 or BGB 3111 or BGB3111).mp.	34
4	L01EL03.mp.	0
5	C27H29N5O3.mp.	0
6	"(7S)-2-(4-phenoxyphenyl)-7-(1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo(1,5-a)pyrimidine-3-carboxamide".mp.	0
7	"7-(1-acryloyl-4-piperidinyl)-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo(1,5-a)pyrimidine-3-carboxamide".mp.	0
8	1691249-45-2.rn.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	69
10	remove duplicates from 9	50

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.10.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Zanubrutinib.mp.	192
2	Brukinsa.mp.	2
3	(BGB-3111 or BGB 3111 or BGB3111).mp.	29
4	L01EL03.mp.	0
5	C27H29N5O3.mp.	0
6	"(7S)-2-(4-phenoxyphenyl)-7-(1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo(1,5-a)pyrimidine-3-carboxamide".mp.	1
7	"7-(1-acryloyl-4-piperidinyl)-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo(1,5-a)pyrimidine-3-carboxamide".mp.	1
8	1691249-45-2.rn.	0

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.10.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	199
10	limit 9 to (english or german)	198
11	randomized controlled trial.pt.	579.055
12	controlled clinical trial.pt.	95.075
13	randomi#ed.ab.	692.136
14	placebo.ab.	232.528
15	clinical trials as topic.sh.	200.456
16	randomly.ab.	393.643
17	trial.ti.	272.211
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.523.226
19	exp animals/ not humans.sh.	5.056.686
20	18 not 19	1.403.490
21	randomized controlled trial.pt.	579.055
22	randomi#ed.mp.	1.026.807
23	placebo*.mp.	254.587
24	21 or 22 or 23	1.101.263
25	10 and 20	31
26	10 and 24	19
27	25 or 26	32
28	remove duplicates from 27	32
a: Lefebvre et al (45) b: Wong et al (7)		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.10.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp zanubrutinib/	651
2	Zanubrutinib.mp.	667
3	Brukinsa.mp.	21
4	(BGB-3111 or BGB 3111 or BGB3111).mp.	162
5	L01EL03.mp.	0
6	C27H29N5O3.mp.	0
7	"(7S)-2-(4-phenoxyphenyl)-7-(1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo(1,5-a)pyrimidine-3-carboxamide".mp.	0
8	"7-(1-acryloyl-4-piperidinyl)-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo(1,5-a)pyrimidine-3-carboxamide".mp.	0
9	1691249-45-2.rn.	620
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	696
11	10 not Medline.cr.	686
12	limit 11 to (english or german)	679
13	random*.tw.	1.846.834
14	placebo*.mp.	503.202
15	double-blind*.tw.	234.674
16	13 or 14 or 15	2.117.449
17	12 and 16	87
18	remove duplicates from 17	60
a: Wong et al (7)		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.10.2022
Suchstrategie	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR (BGB 3111) OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	88

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.10.2022
Suchstrategie	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR (BGB 3111) OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	10

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	18.10.2022
Suchstrategie	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR (BGB 3111) OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	98

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml
Datum der Suche	19.10.2022
Suchstrategie:	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR (BGB 3111) OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [<i>Textfelder</i>]
Treffer	1

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	19.10.2022
Suchstrategie:	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR (BGB 3111) OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [<i>Active Substance, Product Name</i>]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Hillmen P, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Robak T, Marimpietri C, et al. Phase 3 zanubrutinib (BGB-3111) vs bendamustine + rituximab (BR) in patients (pts) with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15 Supplement 1).	Publikationstyp
2	Tam CS, Giannopoulos K, Jurczak W, Simkovic M, Shadman M, Osterborg A, et al. SEQUOIA: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib versus Bendamustine + Rituximab (BR) in Patients with Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). Blood. 2021;138(Supplement 1):396	Publikationstyp
3	Chanan-Khan A, Yang K, Liu T, Cohen A, Fahrback K, Wang Y, et al. Efficacy of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: A Bayesian network meta-analysis. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16 Supplement 1).	Publikationstyp
4	Chanan-Khan A, Yang K, Liu T, Cohen A, Fahrback K, Wang Y, et al. Efficacy of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: a bayesiannetwork meta-analysis. HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):3290.	Publikationstyp
5	Ghia P, Barnes G, Yang K, Tam C, Hillmen P, Robak T, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab (br) in patients with treatment-naïve (tn) cll/sll. HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):1074-5.	Publikationstyp
6	Kahl BS, Giannopoulos K, Jurczak W, Simkovic M, Shadman M, Osterborg A, et al. CLL-137 SEQUOIA: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib Versus Bendamustine + Rituximab (BR) in Patients With Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/ SLL). Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2022;22 Suppl 2:S269-S70.	Publikationstyp
7	Munir T, Giannopoulos K, Jurczak W, Simkovic M, Shadman M, Osterborg A, et al. SEQUOIA : Results of a Phase 3 Randomised Study of Zanubrutinib versus Bendamustine + Rituximab in Patients with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma. British Journal of Haematology. 2022;197(SUPPL 1):95-6.	Publikationstyp
8	Unbekannt. SEQUOIA: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib vs Bendamustine + Rituximab in Patients With Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2022;20(Supplement 2):12-3.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.gov</i>			
1	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc. 2022 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	Population
2	NCT03162536	ArQule IawosoMSaDasoM&CI. 2022 Sep 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) (ARQ 531) in Participants With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Intervention
3	NCT03301181	BeiGene. 2019 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Investigate Effect of Rifampin and Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301181	Population
4	NCT03561298	BeiGene. 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study to Assess Drug-drug Interaction Between Zanubrutinib and a Cocktail of Substrates in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03561298	Population
5	NCT04163523	BeiGene. 2019 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a BGB-3111 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163523	Population
6	NCT04163783	BeiGene. 2019 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-BGB-3111 in Healthy Males. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163783	Population
7	NCT03432884	BeiGene. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Two-Part Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of Supratherapeutic Dose of Zanubrutinib and Effect of Zanubrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432884	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT03465059	BeiGene. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Healthy Subjects and Those With Impaired Liver Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465059	Population
9	NCT04052854	BeiGene. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Single-Arm, Expanded Access Study of Zanubrutinib in Participants With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052854	Population
10	NCT04470908	BeiGene. 2021 Sep 1. ClinicalTrials.gov: The Effect of Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Males. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04470908	Population
11	NCT03206918	BeiGene. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206918	Studientyp
12	NCT03189524	BeiGene. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Zanubrutinib in Chinese Participants With B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189524	Studientyp
13	NCT03520920	BeiGene. 2021 Okt 28. ClinicalTrials.gov: BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Non-GCB) and Indolent Lymphoma (FL and MZL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520920	Population
14	NCT03206970	BeiGene. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of BGB-3111 in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206970	Population
15	NCT03145064	BeiGene. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor Zanubrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Non-GCB Type Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145064	Population
16	NCT03734016	BeiGene. 2021 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
17	NCT03332017	BeiGene. 2022 Feb 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Obinutuzumab and BGB-3111 Versus Obinutuzumab Alone in Treating R/R Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017	Population
18	NCT04382586	BeiGene. 2022 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Covid-19 Infection and Pulmonary Distress Treatment With Zanubrutinib in Hospitalized Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382586	Population
19	NCT02569476	BeiGene. 2022 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT03332173	BeiGene. 2022 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332173	Population
21	NCT05068440	BeiGene. 2022 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Treatment of CD79B Mutant Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Zanubrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05068440	Population
22	NCT04172246	BeiGene. 2022 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172246	Studientyp
23	NCT04643470	BeiGene. 2022 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643470	Population
24	NCT02343120	BeiGene. 2022 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343120	Studientyp
25	NCT03846427	BeiGene. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846427	Population
26	NCT02795182	BeiGene. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795182	Intervention
27	NCT03053440	BeiGene. 2022 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440	Population
28	NCT04277637	BeiGene. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Study of Bcl-2 Inhibitor BGB-11417 in Participants With Mature B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04277637	Intervention
29	NCT04282018	BeiGene. 2022 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282018	Intervention
30	NCT04551963	BeiGene. 2022 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Interaction Study of Zanubrutinib With Moderate and Strong CYP3A Inhibitors in Participants With B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551963	Intervention
31	NCT04170283	BeiGene. 2022 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04170283	Studientyp
32	NCT04436107	BeiGene. 2022 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib, in Combination With Lenalidomide, With or Without Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04436107	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	NCT03777657	BeiGene. 2022 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Adults With Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Gastric, or Gastroesophageal Junction Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777657	Population
34	NCT04002297	BeiGene. 2022 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Zanubrutinib + Rituximab Versus Bendamustine + Rituximab in Participants With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002297	Population
35	NCT04116437	BeiGene. 2022 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437	Studientyp
36	NCT05547399	BeiGene. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Relative Bioavailability of Zanubrutinib Tablets Compared to Capsules and Effects of Food on the Pharmacokinetics of the Tablet in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05547399	Population
37	NCT05100862	BeiGene. 2022 Okt 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib Versus Lenalidomide in Participants With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05100862	Population
38	NCT05320575	Beijing Friendship Hospital. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib for HLH. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05320575	Population
39	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute BeiGene. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib + Venetoclax in CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05168930	Intervention
40	NCT05428670	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2022 Jun 23. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of ZR2 Versus R-CHOP-like Regimen for Elderly Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05428670	Population
41	NCT05189197	Fudan University. 2022 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Zanubrutinib With R-CHOP in Newly Diagnosed Non-GCB DLBCL Patients With Double Expression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05189197	Population
42	NCT05290337	Fudan University. 2022 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: ZR-CHOP in DLBCL With Specific Gene Abnormality. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05290337	Population
43	NCT04515238	German CLL Study Group. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515238	Population
44	NCT04271956	German CLL Study Group. 2022 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tislelizumab for Treatment of Patients With Richter Transformation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271956	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
45	NCT05478512	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Front-line VenObi Combination Followed by Ven or VenZan Combination in Patients With Residual Disease: a MRD Tailored Treatment for Young Patients With High-risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05478512	Intervention
46	NCT04938297	Henan Cancer Hospital. 2021 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Rituximab,Zanubrutinib in Combination With Lenalidomide, Followed by Zanubrutinib or Lenalidomide Maintenance in Patients With Primary or Secondary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04938297	Population
47	NCT04668365	Henan Cancer Hospital. 2022 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With Standard Chemotherapy in the Treatment for Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04668365	Population
48	NCT04463953	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Treatment Naive Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04463953	Population
49	NCT05287984	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2022 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Followed Zanubrutinib Plus FCR / BR in Newly Diagnosed Symptomatic CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05287984	Intervention
50	NCT05326308	iOMEDICO AG BeiGene Switzerland GmbH. 2022 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia (ARIADNE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05326308	Population
51	NCT03740529	Loxo Oncology IELaC. 2022 Aug 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Intervention
52	NCT04662255	Loxo Oncology IELaC. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662255	Population
53	NCT04666038	Loxo Oncology IELaC. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice (IdelaR or BR) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666038	Population
54	NCT04458610	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2022 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Rituximab for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04458610	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
55	NCT03219047	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2022 Oct 13. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Population
56	NCT04602598	Matthew C. Baker Stanford University. 2022 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602598	Population
57	NCT02914938	MEI Pharma I. 2022 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914938	Intervention
58	NCT03824483	Memorial Sloan Kettering Cancer Center BeiGene USA IRMGH. 2022 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483	Intervention
59	NCT05202782	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2022 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and CAR T-cell Therapy for the Treatment of Recurrent or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Transformed Indolent B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05202782	Population
60	NCT04743687	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Relapsed and Refractory iMCD: a Prospective, Single-center, Single-arm Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04743687	Population
61	NCT04899453	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Intravitreal MTX and ZR Regimen in Newly Diagnosed PVRL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899453	Population
62	NCT04899570	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With R-CHOP in Newly-diagnosed Intravascular Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899570	Population
63	NCT05398224	Peking University. 2022 Mai 31. ClinicalTrials.gov: R-MTX-zanubrutinib in Secondary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05398224	Population
64	NCT05279872	Peking University People's Hospital. 2022 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib in Patients With ITP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05279872	Population
65	NCT05117814	Peking University People's Hospital. 2022 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Monotherapy in Relapsed/Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05117814	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	NCT05495828	Peking University People's Hospital. 2022 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Orelabrutinib Therapy in Patients With r/r B-cell Lymphoma Intolerant to Other Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05495828	Population
67	NCT05369364	Peking University People's Hospital Beijing Hospital Navy General Hospital. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: The Combination of Zanubrutinib and High-dose Dexamethasone as First-line Treatment in Adult Immune Thrombocytopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05369364	Population
68	NCT05369377	Peking University People's Hospital Beijing Hospital Navy General Hospital. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Eltrombopag as Second-line Treatment in Adults With Primary Immune Thrombocytopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05369377	Population
69	NCT05486013	Peking University Third Hospital Beijing Hospital Peking Union Medical College Hospital Beijing Tsinghua Changgong Hospital China-Japan Friendship Hospital Chinese PLA General Hospital. 2022 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in the Treatment of Recurrent Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05486013	Population
70	NCT05392257	Qingdao Central Hospital. 2022 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Rituximab Plus Zanubrutinib and Lenalidomide for Relapsed and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, a Multicenter, Open and Prospective Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05392257	Population
71	NCT04705129	Ruijin Hospital. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With Tislelizumab in the Treatment of r/r PMBCL and EBV+ DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705129	Population
72	NCT04460248	Ruijin Hospital. 2022 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib, Lenalidomide and Rituximab (ZR2) in Elderly Treatment-naive Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460248	Population
73	NCT05348213	Ruijin Hospital. 2022 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Novel Targeted Drugs Combined With R-ICE Regimen in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05348213	Population
74	NCT05179733	Ruijin Hospital Wuhan Union Hospital. 2022 Aug 29. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of ZR2 Versus R-miniCHOP in the Treatment of Unfit or Frail de Novo Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Aged Older Than or Equal to 70 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05179733	Population
75	NCT05164770	Shandong Provincial Hospital. 2021 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib, Rituximab and Combination Chemotherapy in Newly-diagnosed Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164770	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
76	NCT04736914	Sun Yat-sen University. 2021 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib-based Induction and Maintenance Therapy in Young and Fit Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736914	Population
77	NCT04624958	Sun Yat-sen University. 2022 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Rituximab Followed by R-DHAOx Then Maintenance With Zanubrutinib for Newly-Diagnosed MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04624958	Population
78	NCT05527912	Sun Yat-sen University. 2022 Sep 6. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Rituximab, Chidamide, Zanubrutinib-induced and CHOP Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05527912	Population
79	NCT05504603	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib-rituximab(ZR) in Patients With Newly Diagnosed Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05504603	Population
80	NCT04835870	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Plus R-CHOP for Patients With Newly Diagnosed Untreated Non-GCB DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04835870	Population
81	NCT05200312	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Zanubrutinib, Lenalidomide Plus R-CHOP as the First-line Treatment for Diffused Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200312	Population
82	NCT05356858	Xuanwu Hospital B. 2022 Mai 20. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study of the Effects and Safety of Zanubrutinib in NMOSDs Adult Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05356858	Population
83	NCT04850495	Yazeed Sawalha Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Combination With R-CHOP (ZaR-CHOP) for Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04850495	Population
84	NCT05214391	Zhang Lei Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2022 Jan 28. ClinicalTrials.gov: A Prospective, One-arm and Open Clinical Study of Zanubrutinib in the Treatment of Immune Thrombocytopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05214391	Population
85	NCT05199909	Zhang Lei Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2022 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome With Secondary Thrombocytopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199909	Population
86	NCT05290090	Zhejiang Cancer Hospital. 2022 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: ZR2 Followed by Immunochemotherapy in Elderly Patients With Newly-diagnosed DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05290090	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
87	NCT05506410	Zhengzhou University. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Hanlikang and BTK Inhibitors in the Treatment of Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05506410	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
88	2018-001366-42	BeiGene L. 2018 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42	Population
89	2018-001284-24	BeiGene L. 2019 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001284-24	Population
90	2019-000413-36	BeiGene L. 2020 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing Zanubrutinib (BGB-3111) plus Rituximab Versus Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma Wh... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000413-36	Population
91	2020-000547-31	BeiGene L. 2020 Oct 6. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multi-center, Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Patients with B cell Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000547-31	Studientyp
92	2017-001552-54	BeiGene Ltd. 2018 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined with Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54	Population
93	2016-002980-33	BeiGene Ltd./o BeiGene USA Inc. 2017 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33	Population
94	2021-000468-32	Kooperativni lymfomova skupina zs. 2021 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open-label, study of polatuzumab-vedotin in combination with bendamustine and rituximab for patients with mantle cell lymphoma, who relapse after previous therapy with Bruton tyrosine k... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	2018-002492-17	Universität zu Köln. 2019 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre Phase-II-Trial to evaluate the efficacy and safety of zanubrutinib (BGB-3111), a BTK Inhibitor, plus tislelizumab (BGB-A317), a PD-1 Inhibitor, for treatment ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002492-17	Intervention
96	2018-003270-27	Universität zu Köln B.1.2. 2020 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ve-n... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
97	NCT04458610	Anderson Cancer Center MD. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Zanubrutinib and Rituximab for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04458610	Intervention
98	ACTRN12619000024145	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: A pilot study to assess whether mutations detected in baseline marginal zone lymphoma are predictive of resistance to bruton tyrosine kinase (BTK) inhibition. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000024145	Population
99	NCT03561298	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study to Assess Drug-drug Interaction Between Zanubrutinib and a Cocktail of Substrates in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03561298	Population
100	NCT03432884	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Two-Part Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of Supratherapeutic Dose of Zanubrutinib and Effect of Zanubrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432884	Population
101	NCT03301181	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 1 Study to Investigate Effect of Rifampin and Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301181	Population
102	NCT03465059	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Healthy Subjects and Those With Impaired Liver Function. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465059	Population
103	NCT03145064	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of BTK Inhibitor Zanubrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Non-GCB Type Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145064	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	NCT03206970	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Evaluate Efficacy and Safety of BGB-3111 in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03206970	Population
105	NCT04163523	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a BGB-3111 in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04163523	Population
106	NCT04163783	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-BGB-3111 in Healthy Males. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04163783	Population
107	NCT03846427	BeiGene. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846427	Population
108	NCT04052854	BeiGene. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: A Single-Arm, Expanded Access Study of Zanubrutinib in Participants With B-cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052854	Population
109	NCT02795182	BeiGene. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02795182	Intervention
110	NCT03189524	BeiGene. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: A Study to Investigate BGB-3111 in Chinese Participants With B-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189524	Studientyp
111	NCT04470908	BeiGene. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: The Effect of Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Males. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04470908	Population
112	NCT03206918	BeiGene. 2021 Okt 11. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03206918	Studientyp
113	NCT05068440	BeiGene. 2021 Okt 11. WHO ICTRP: Treatment of CD79B Mutant Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Zanubrutinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05068440	Population
114	NCT03520920	BeiGene. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Non-GCB) and Indolent Lymphoma (FL and MZL). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520920	Population
115	NCT03734016	BeiGene. 2021 Dez 13. WHO ICTRP: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734016	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	NCT04382586	BeiGene. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: Covid-19 Infection and Pulmonary Distress Treatment With Zanubrutinib in Hospitalized Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04382586	Population
117	NCT02569476	BeiGene. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569476	Intervention
118	NCT03332173	BeiGene. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332173	Population
119	NCT04172246	BeiGene. 2022 Apr 25. WHO ICTRP: Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172246	Studientyp
120	NCT04643470	BeiGene. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643470	Population
121	NCT02343120	BeiGene. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343120	Studientyp
122	NCT04551963	BeiGene. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Interaction Study of Zanubrutinib With Moderate and Strong CYP3A Inhibitors in Participants With B-Cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04551963	Intervention
123	NCT04277637	BeiGene. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Study of Bcl-2 Inhibitor BGB-11417 in Participants With Mature B-Cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04277637	Intervention
124	NCT04282018	BeiGene. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282018	Intervention
125	NCT04170283	BeiGene. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04170283	Studientyp
126	NCT04436107	BeiGene. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Zanubrutinib, in Combination With Lenalidomide, With or Without Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04436107	Population
127	NCT04002297	BeiGene. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: Study Comparing Zanubrutinib + Rituximab Versus Bendamustine + Rituximab in Participants With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002297	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	NCT04116437	BeiGene. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116437	Studientyp
129	NCT05547399	BeiGene. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Relative Bioavailability of Zanubrutinib Tablets Compared to Capsules and Effects of Food on the Pharmacokinetics of the Tablet in Healthy Adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05547399	Population
130	NCT05100862	BeiGene. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: A Study of Zanubrutinib Versus Lenalidomide in Participants With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05100862	Population
131	EUCTR2018-001366-42-FR	BeiGene L. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR	Population
132	EUCTR2018-001366-42-ES	BeiGene L. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-ES	Population
133	EUCTR2020-000547-31-GB	BeiGene L. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: An unblinded, multi-center study evaluating long-term treatment with Zanubrutinib (BGB-3111) regimens in patients with blood cancer in the lymph nodes. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000547-31-GB	Studientyp
134	EUCTR2017-001552-54-CZ	BeiGene Ltd. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: A Phase 2 Study combining BGB-3111 with Obinutuzumab compared with Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001552-54-CZ	Population
135	EUCTR2020-000547-31-IT	BeiGene Ltd. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: An unblinded, multi-center study evaluating long-term treatment with Zanubrutinib (BGB-3111) regimens in patients with blood cancer in the lymph nodes. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000547-31-IT	Studientyp
136	EUCTR2016-002980-33-DE	BeiGene Ltd. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the medications BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002980-33-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
137	NCT05320575	Beijing FH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Zanubrutinib for HLH. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320575	Population
138	ChiCTR2000039342	Beijing H. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A clinical trial for zanubrutinib combined with rituximab as a treatment for older patients with diffuse large B-cell lymphoma based on Comprehensive Geriatric Assessment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039342	Population
139	ChiCTR2000037921	Beijing Tongren Hospital affiliated to Capital Medical University. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Treatment of vitreoretinal lymphoma with BTK inhibitors: a prospective, single-center, single-arm, open phase II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037921	Population
140	ChiCTR2000038140	Capital Medical University affiliated Beijing Chaoyang Hospital. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Clinical Study of Zanubrutinib combine Dexmethasone in Newly Diagnosed and Progressive Waldenström's Macroglobulinemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038140	Population
141	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Zanubrutinib + Venetoclax in CLL/SLL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05168930	Intervention
142	NCT04515238	German CLL Study Group. 2021 Okt 18. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515238	Population
143	NCT04271956	German CLL Study Group. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tislelizumab for Treatment of Patients With Richter Transformation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04271956	Intervention
144	NCT05478512	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Front-line VenObi Combination Followed by Ven or VenZan Combination in Patients With Residual Disease: a MRD Tailored Treatment for Young Patients With High-risk CLL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05478512	Intervention
145	NCT04938297	Henan CH. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Rituximab,Zanubrutinib in Combination With Lenalidomide, Followed by Zanubrutinib or Lenalidomide Maintenance in Patients With Primary or Secondary CNS Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04938297	Population
146	NCT04668365	Henan CH. 2022 Jan 31. WHO ICTRP: Zanubrutinib Combined With Standard Chemotherapy in the Treatment for Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04668365	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
147	ChiCTR2000035939	Huashan Hospital FU. 2020 Aug 24. WHO ICTRP: Maintenance therapy of Zanubrutinib after autologous hematopoietic stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035939	Population
148	ChiCTR2000039229	Huashan Hospital FU. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Phase 2 study of high dose cytarabine and zanubrutinib for refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039229	Population
149	NCT04463953	Institute of Hematology; Blood DH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Zanubrutinib, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04463953	Population
150	NCT05287984	Institute of Hematology; Blood DH. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: Zanubrutinib Followed Zanubrutinib Plus FCR (Fludarabine Cyclophosphamide and Rituximab) / Zanubrutinib Plus BR (Bendamustine and Rituximab) in Newly Diagnosed Symptomatic CLL/SLL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05287984	Intervention
151	NCT05326308	iOMEDICO AG. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia (ARIADNE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05326308	Population
152	ChiCTR2100042513	Jiangsu CH. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A prospective, open, single center clinical study to evaluate the efficacy of rituximab combined with zanubrutinib in the treatment of elderly patients with central nervous system lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042513	Population
153	NCT04662255	Loxo Oncology I. 2022 Sep 12. WHO ICTRP: Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04662255	Population
154	NCT04602598	Matthew CB. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602598	Population
155	NCT02914938	MEI Pharma I. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914938	Intervention
156	NCT03824483	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824483	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	ACTRN12622000547741	Monash University. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: BICICL: BTK and Immune Checkpoint Inhibitor in Central Nervous System (CNS) Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000547741	Population
158	NCT05202782	Northwestern University. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Zanubrutinib and CAR T-cell Therapy for the Treatment of Recurrent or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Transformed Indolent B-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05202782	Population
159	NCT04743687	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Relapsed and Refractory iMCD: a Prospective, Single-center, Single-arm Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743687	Population
160	NCT04899453	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Intravitreal MTX and ZR Regimen in Newly Diagnosed PVRL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04899453	Population
161	NCT04899570	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Zanubrutinib Combined With R-CHOP in Newly-diagnosed Intravascular Large B-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04899570	Population
162	NCT05398224	Peking University. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: R-MTX-zanbrutinib in Secondary CNS Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05398224	Population
163	NCT05369364	Peking University People's Hospital. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: The Combination of Zanubrutinib and High-dose Dexamethasone as First-line Treatment in Adult Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05369364	Population
164	NCT05369377	Peking University People's Hospital. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: Zanubrutinib and Eltrombopag as Second-line Treatment in Adults With Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05369377	Population
165	NCT05117814	Peking University People's Hospital. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Zanubrutinib Monotherapy in Relapsed/Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05117814	Population
166	NCT05486013	Peking University Third Hospital. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Zanubrutinib in the Treatment of Recurrent Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05486013	Population
167	ChiCTR2000041532	Pukou Chronic Lymphocytic Leukemia Center of Jiangsu Province Hospital; Jiangsu PH. 2021 Mrz 15. WHO ICTRP: A study of FCR combined with zanubrutinib in the treatment of TN CLL/SLL patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041532	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
168	NCT05392257	Qingdao CH. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Rituximab Plus Zanubrutinib and Lenalidomide for Relapsed and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, a Multicenter, Open and Prospective Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05392257	Population
169	NCT04705129	Ruijin H. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Zanubrutinib Combined With Tislelizumab in the Treatment of r/r PMBCL and EBV+ DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04705129	Population
170	NCT04460248	Ruijin H. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Zanubrutinib, Lenalidomide and Rituximab (ZR2) in Elderly Treatment-naive Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460248	Population
171	NCT05348213	Ruijin H. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: Novel Targeted Drugs Combined With R-ICE Regimen in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05348213	Population
172	NCT05179733	Ruijin H. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of ZR2 Versus R-miniCHOP in the Treatment of Unfit or Frail de Novo Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Aged Older Than or Equal to 70 Years. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05179733	Population
173	NCT04736914	Sun Yat-sen University. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Zanubrutinib-based Induction and Maintenance Therapy in Young and Fit Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736914	Population
174	NCT04624958	Sun Yat-sen University. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: Zanubrutinib and Rituximab Followed by R-DHAOx Then Maintenance With Zanubrutinib for Newly-Diagnosed MCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04624958	Population
175	NCT05527912	Sun Yat-sen University. 2022 Sep 12. WHO ICTRP: A Phase II Study of Rituximab, Chidamide, Zanubrutinib-induced and CHOP Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05527912	Population
176	JPRN-jRCT2041210121	Tamura S. 2022 Jul 6. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing Zanubrutinib (BGB-3111) plus Rituximab Versus Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma Who Are Ineligible for Stem Cell Transplantation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210121	Population
177	ChiCTR2100046986	The Affiliated Hospital of Nantong University. 2022 Jan 18. WHO ICTRP: A prospective, single-arm, phase II, multi-center clinical study of zanubrutinib combined with rituximab and lenalidomide in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046986	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
178	NCT05504603	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Zanubrutinib-rituximab (ZR) in Patients With Newly Diagnosed Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05504603	Population
179	NCT04835870	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Zanubrutinib Plus R-CHOP for Patients With Newly Diagnosed Untreated Non-GCB DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04835870	Population
180	NCT05200312	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: A Phase II Study of Zanubrutinib, Lenalidomide Plus R-CHOP as the First-line Treatment for Diffused Large B-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05200312	Population
181	ChiCTR2100047272	The Hospital Affiliated of Qingdao University. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: Chidamide or Zanubrutinib combined with Prednisone, Etoposide, and Lenalidomide as introductive treatment following CD20 antibody and Bendamustine as consolidated therapy for Relapsed or Refractory indolent B-cell non Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047272	Population
182	ChiCTR2100053513	The Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2022 Okt 4. WHO ICTRP: Prospective, controlled, multicenter real-world clinical study of zanubrutinib versus ibrutinib in maintenance monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphoma and mantle cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053513	Publikationstyp
183	ChiCTR2000039485	Tianjin Medical University General Hospital. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: A multicenter prospective clinical study of zanubrutinib combined with lenalidomide, temozolomide and CD20 mAb ± methotrexate in the treatment of primary / secondary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039485	Population
184	EUCTR2018-002492-17-DE	Universität zu Köln. 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: Evaluation of a Treatment with tislelizumab and zanubrutinib in patients with a Richter Transformation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002492-17-DE	Intervention
185	EUCTR2018-003270-27-DE	Universität zu Köln. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab,. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003270-27-DE	Population
186	ISRCTN90634455	University of Birmingham. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A trial of zanubrutinib treatment of patients with relapsed and refractory primary central nervous system lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90634455	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	ChiCTR2000039456	West China Hospital SU. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: A single arm and prospective clinical trial of zanubrutinib plus R-CHOP in untreated double expression diffuse large B-Cell Lymphoma with international prognostic index equal or greater than 2 scores. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039456	Population
188	NCT05356858	Xuanwu Hospital B. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: An Open Label Study of the Effects and Safety of Zanubrutinib in NMOSDs Adult Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05356858	Population
189	NCT04850495	Yazeed S. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Combination With R-CHOP (ZaR-CHOP) for Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04850495	Population
190	NCT05214391	Zhang L. 2022 Jan 31. WHO ICTRP: A Prospective, One-arm and Open Clinical Study of Zanubrutinib in the Treatment of Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05214391	Population
191	NCT05199909	Zhang L. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome With Secondary Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05199909	Population
192	NCT05290090	Zhejiang CH. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: ZR2 Followed by Immunochemotherapy in Elderly Patients With Newly-diagnosed DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05290090	Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SEQUOIA (BGB-3111-304; NCT03336333)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib als Monotherapie im Vergleich zu Bendamustin und Rituximab bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandelter CLL ohne del(17p) (Kohorte 1)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1/1a: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1 in den Behandlungsarm A: Zanubrutinib und Behandlungsarm B: Bendamustin+Rituximab) • Kohorte 2 und 3: nicht randomisiert <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlungsarm C: Zanubrutinib ○ Behandlungsarm D: Venetoclax+Zanubrutinib^b <p>Verblindung: unverblindet Design: 4 Kohorten aufgeteilt in 6 Behandlungsarme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1/1a: parallel, aktiv kontrolliert, ereignisgesteuert, vergleichend • Kohorte 2 und 3: nicht vergleichend, ereignisgesteuert <p>Studienorganisation: multizentrisch Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1.0 des CSP (27.11.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der in Kohorte 1 zu randomisierenden Patienten wurde erhöht, um die Wahrscheinlichkeit zur Feststellung eines Unterschieds zwischen Behandlungsarm A und B zu erhöhen • Die Kriterien für den Zugang zur Studienmedikation nach Studienabschluss, um Patienten, die weiterhin von der Behandlung mit Zanubrutinib profitieren, um die Fortsetzung der Behandlung mit Zanubrutinib entweder auf dem Markt oder im Rahmen einer Follow-Up-Studie zu ermöglichen, wurden aktualisiert • Das Einschlusskriterium 3 wurde hinzugefügt, das besagt, dass die Krankheit zu Studienbeginn messbar sein muss • Das Einschlusskriterium 10 wurde angepasst, zur Übereinstimmung mit den Vorgaben der Gesundheitsbehörde in Bezug auf die männliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Bendamustin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein zweites Ausschlusskriterium mit Bezug zur fortlaufenden Kortikosteroidbehandlung wurde hinzugefügt • Die Ausnahmeregelung für das Ausschlusskriterium 5 zur Einbeziehung von lokalisiertem Prostatakrebs (Gleason-Score 6) wurde geändert <p>Amendment 2.0 des CSP (01.04.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das gesamte Protokoll und die Zusammenfassung wurden aktualisiert, um Informationen zu Kohorte 3, Behandlungsarm D hinzuzufügen • Die geplanten Aufnahme von 150 Patienten mit del(17p) in die Kohorten 2 und 3 wurde ergänzt. Die Patientenpopulation wurde erhöht, um die Aufnahme von 50 Patienten in Kohorte 3, Behandlungsarm D zu ermöglichen • Eine Erklärung, dass das DMC die Daten der ersten 6 Patienten, die mind. einen Zyklus mit Venetoclax abgeschlossen haben, überprüft, um die Sicherheit der Patienten in Behandlungsarm D zu erhöhen, wurde hinzugefügt • Das Einschlusskriterium 4e, Patienten mit Autoimmunanämie und/oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Kortikosteroide oder andere Therapien ansprechen, wurde entfernt • Das Einschlusskriterium 7 wurde, zur Erhöhung der Patientensicherheit, um die Notwendigkeit des Washout der Wachstumsfaktoren vor der ANC-Screening Untersuchung, ergänzt • Das Einschlusskriterium 8 wurde in Bezug auf die Pulverzubereitung von intravenös-verabreichten Bendamustin gemäß Fachinformation aktualisiert • Das Einschlusskriterium 9 wurde, um die Anforderungen an die Empfängnisverhütung während einer Behandlung mit Venetoclax für Behandlungsarm D, aktualisiert und die Methoden der Empfängnisverhütung wurden in einen neuen Unterabschnitt verschoben • Das Einschlusskriterium 12 wurde ergänzt, um sicherzustellen, dass eine FISH-Analyse für del(17p) für alle Patienten erforderlich ist und damit gewährleistet ist, dass die Patienten in die richtige Kohorte aufgenommen werden • Das Ausschlusskriterium 5 wurde, gemäß den aktuellen NCCN-Richtlinien zu Blasenkrebs von „oberflächlich“ zu „nicht-muskelinvasiv“ geändert • Beim Ausschlusskriterium 18 wurde Venetoclax (für Behandlungsarm D) hinzugefügt, sodass sichergestellt wurde, dass Patienten in den Armen A, B und C nicht wegen einer Überempfindlichkeit gegen Venetoclax (oder dessen Inhaltsstoffe) ausgeschlossen wurden, wenn sie dieses Studienmedikament nicht erhalten haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das Ausschlusskriterium 21 „Patienten mit aktiver und/oder anhaltender Autoimmunanämie und/oder Autoimmunthrombozytopenie“ wurde hinzugefügt • Das Ausschlusskriterium 22 „Patienten mit einer andauernden Behandlung mit Warfarin oder Warfarinderivaten“ wurde für Behandlungsarm D hinzugefügt • Der Endpunkt des Gesamtüberleben wurde von den sekundären zu den explorativen Endpunkten verschoben <p>Amendment 3.0 des CSP (11.02.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Studienteilnehmer wurde im gesamten Protokoll auf ca. 680 Patienten aktualisiert, mit ca. 80 zusätzlichen Patienten von chinesischen Studienzentren ohne del(17p) in Kohorte 1a, um die fortlaufende Rekrutierung von Patienten in chinesischen Studienzentren und die Analyse der chinesischen Patientenpopulation zu gewährleisten • Es wurden sekundäre Endpunkte hinzugefügt, um den Vergleich von PFS, ORR und DOR zwischen den Behandlungsarmen A und B bei der gepoolten Kohorte 1/1a mit Patienten aus chinesischen Studienzentren zu ermöglichen <p>Amendment 4.0 des CSP (10.02.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Erhöhung der statistischen Power zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, wurde die erforderliche Anzahl der PFS-Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in den Abschnitten Stichprobenumfang und Interimsanalyse aktualisiert • Die Möglichkeit zur erneuten Erhöhung der Zanubrutinib-Dosis nach einer Dosisreduzierung, mit Genehmigung durch den medizinischen Monitor auf der Grundlage der verfügbaren Sicherheitsdaten für Zanubrutinib, wurde hinzugefügt • Eine Erklärung, dass basierend auf den verfügbaren Sicherheitsdaten zu TLS bei Patienten, die Ibrutinib und Zanubrutinib erhielten, das TLS bei der Behandlung mit Zanubrutinib und Ibrutinib selten berichtet wurde, wurde hinzugefügt <p>Amendment 5.0 des CSP (22.09.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung des Studiendesigns, welche die Rekrutierung und Wirksamkeitsbewertung von Patienten ohne del(17p) in der Kohorte 3 ermöglicht • Erhöhung des Stichprobenumfangs auf 110 Patienten (60 Patienten mit del(17p)/TP53-Mutation und 50 Patienten ohne del(17p)) für die Kohorte 3 und somit 740 Patienten für die gesamte Studie • Überarbeitung des Abschnitt 5.13, zur Klarstellung, dass die Bildgebung von Hals, Brust, Bauch und Becken innerhalb von 90 Tagen vor Beginn der Crossover-Behandlung mit dem Studienmedikament für Patienten in Arm B erfolgen muss • Überarbeitung der Abschnitte 6.2.1 und 6.2.3, zur Klarstellung, dass die Entscheidung zum Absetzen von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zanubrutinib oder Venetoclax für Patienten in Arm D vom medizinischen Monitor genehmigt werden muss <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis zur Neubewertung des Risikos von TLS bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Venetoclax nach eine Dosisunterbrechung während oder nach der Ramp-Up-Phase wurde in Abschnitt 6.2.3.1 hinzugefügt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: Die Patienten müssen alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten müssen ungeeignet für eine FCR Therapie sein, d.h. ≥ 65 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung oder 18-64 Jahre und einer oder mehrere der ff. Punkte ist zutreffend: <ol style="list-style-type: none"> a. CIRS-Wert > 6 b. Ein CIRS ist nicht erforderlich, kann aber zum Erfüllen des Einschlusskriteriums herangezogen werden c. Kreatin-Clearance < 70 ml/min d. Vorgeschichte früherer schwerer oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre Frühere schwere Infektion ist definiert als Infektion, bei der eine Hospitalisierung, eine parenterale Antibiotikatherapie oder beides notwendig war. Multiple Infektionen sind definiert als mind. 3 Infektionen, die eine orale Antibiotikatherapie erforderten. Der Patientenwunsch als Grund für die FCR-Nichteignung ist nicht zulässig. Für den Behandlungsarm D gilt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten ohne del(17p): eine der vorangegangenen Punkte muss erfüllt sein, um FCR-ungeeignet zu sein ○ Patienten mit del(17p)/TP53 Variante: Bestätigung des Zentrallabors über eine del(17p)-positive CLL/SLL erfüllt die Kriterien für die FCR-Nichteignung. Bei Patienten mit einem FISH-Testergebnis eines Zentrallabors, das keine del(17p)-positive CLL/SLL zeigt, kann stattdessen ein lokales Labortestergebnis, das eine pathogene TP53-Mutation bestätigt, die Kriterien für FCR-Untauglichkeit erfüllen (siehe CSP Appendix 18) 2. Bestätigte Diagnose einer CD20-positiven CLL oder SLL, die den iwCLL-Kriterien entspricht (14) 3. Messbare Erkrankung mit CT/MRT definiert als: ≥ 1 Lymphknoten mit einem Durchmesser von $> 1,5$ cm, messbar in 2 senkrechten Durchmessern 4. Eine therapiebedürftige CLL/SLL, definiert durch mind. eines der folgenden Kriterien (14): <ol style="list-style-type: none"> a. Nachweis eines progressiven Knochenmarksversagens, angezeigt durch das Vorliegen oder der Verschlechterung einer Anämie und/oder einer Thrombozytopenie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie c. Massive Knoten (≥ 10 cm im Längsdurchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie d. Progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von $> 50\%$ über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit von < 6 Monaten. Die Lymphozytenverdopplungszeit kann durch lineare Regression der absoluten Lymphozytenzahlen im Abstand von 2 Wochen, gemessen über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten, ermittelt werden. Bei Patienten mit initial $< 30 \times 10^9$ Lymphozyten pro Liter Blut ($30.000/\mu\text{l}$) sollte die Lymphozytenverdopplungszeit nicht als einziges Kriterium für die Feststellung des Therapiebedarfs herangezogen werden. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z. B. Infektionen), sollten ausgeschlossen werden e. Körperliche Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden krankheitsbezogenen Symptome oder Anzeichen: <ul style="list-style-type: none"> i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monaten ii. Ausgeprägte Fatigue (d.h. Unfähigkeit zu arbeiten oder üblichen Tätigkeiten nachzugehen) Patienten mit erheblicher Fatigue durften keinen ECOG-PS von 0 haben <ul style="list-style-type: none"> iii. Fieber $> 100,5$ °F oder 38 °C für ≥ 2 Wochen ohne Hinweis auf eine Infektion iv. Nachtschweiß für > 1 Monat ohne Hinweis auf eine Infektion <ul style="list-style-type: none"> 5. ECOG-PS von 0, 1 oder 2 6. Lebenserwartung von ≥ 6 Monaten 7. Adäquate Knochenmarksfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> a. $\text{ANC} \geq 1.000/\text{mm}^3$ außer für Patienten mit Knochenmarksbeteiligung, bei denen $\text{ANC} \geq 750/\text{mm}^3$ gilt Erhebung der Laborwerte zur Bestimmung der ANC mind. 14 Tage nach der letzten Gabe von Peg-Fligrastim (oder anderen pegylierten myeloischen Wachstumsfaktoren) und mind. 7 Tage nach der letzten Gabe von Filgrastim oder anderen myeloiden Wachstumsfaktoren b. Thrombozytenzahlen $\geq 75.000/\text{mm}^3$, außer bei Patienten mit CLL mit Knochenmarksbeteiligung für die eine Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ gilt Die Screening-Thrombozytenzahl kann nach einer Transfusion ermittelt worden sein 8. Patienten müssen eine adäquate Organfunktion aufweisen, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> a. Kreatinin-Clearance von ≥ 30 ml/min (geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Gleichung oder der MDRD-Gleichung oder gemessen anhand einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nuklear-medizinischen Bildgebung oder mittels 24 h Urinsammlung)</p> <p>b. AST/sGOT und ALT/sGPT im Serum $\leq 2,5x$ ULN sofern nicht durch CLL/SLL bedingt</p> <p>c. Gesamtbilirubin $\leq 3,0x$ ULN (außer bei dokumentiertem Gilbert's Syndrom)</p> <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochzuverlässige Kontrazeptionsmethoden (siehe CSP Abschnitt 5.1.2) vor der ersten Dosis der Studienmedikation, während der gesamten Studiendauer und für ≥ 90 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib, für ≥ 30 Tage nach der letzten Dosis von Venetoclax, für ≥ 3 Monate nach der letzten Dosis von Bendamustin, bzw. für ≥ 12 Monate nach der letzten Dosis von Rituximab verwenden, je nachdem, was länger verabreicht wurde</p> <p>10. Männliche Patienten sind geeignet, wenn sie eine Vasektomie erhalten haben oder hochwirksame Kontrazeptionsmethoden während der gesamten Studiendauer und für ≥ 90 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib oder 6 Monate nach der letzten Dosis von Bendamustin, je nachdem, was länger verabreicht wurde, anwenden</p> <p>11. Patienten müssen in der Lage sein, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und die Vorgaben der Studie zu verstehen und zu erfüllen</p> <p>12. Bestätigung über eine vorliegende oder nicht-vorliegende del(17p) mittels FISH-Testergebnis durch ein studienspezifisches Zentrallabor</p> <p>a. Für Behandlungsarm D: Bei den Patienten muss ein FISH-Test eines Zentrallabors durchgeführt werden. Ein Patient mit einem anderen Ergebnis als „del(17p)-positiv“ kann nur dann für die Aufnahme in die del(17p)-positive Studiengruppe in Frage kommen, wenn der Patient eine pathogene TP53-Variante aufweist, die zuvor durch ein lokales Labor, gemäß der in Appendix 18 des Studienprotokoll genannten Vorgaben, bestätigt wurde (10). Für die Aufnahme in die Studie ist die Zustimmung des medizinischen Monitors erforderlich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien: Patienten, die mind. eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorangegangene systemische Therapie für CLL/SLL (mit Ausnahme eines abgebrochenen Therapieregimes mit einer Dauer von < 2 Wochen und > 4 Wochen vor der Randomisierung) 2. Andauernder Bedarf der Einnahme von Kortikosteroiden während der Studie. Systemische Kortikosteroide müssen mind. 5 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation vollständig abgesetzt werden 3. Vorliegen einer Prolymphozytenleukämie oder eine frühere oder gegenwärtig vermutete Richter-Transformation 4. Klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankungen wie: <ol style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten vor Screening b. Instabile Angina in den letzten 3 Monaten vor Screening c. Herzinsuffizienzen der Klasse III oder IV nach NYHA d. Dokumentierte klinisch relevante Arrhythmien (z. B. anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Torsades de pointes) e. Korrigiertes QT-Intervall > 480 ms nach Fridericia-Formel (kann als numerischer Durchschnitt von bis zu 3 separaten Messungen für den Ein- bzw. Ausschluss berechnet werden) f. Vorgeschichte eines Morbitz-II-Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanent vorhandenen Herzschrittmacher g. Unkontrollierte Hypertonie, angezeigt durch mind. 2 konsekutive Blutdruckmessungen mit einer Systole > 170 mmHg und Diastole > 105 mmHg zum Screening 5. Vorangegangene maligne Erkrankungen in den letzten 3 Jahren mit der Ausnahme von kurativ behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom, <i>in situ</i> Zervixkarzinom oder Brustkarzinom, oder lokalisierter Prostatakrebs mit Gleason-Score 6 6. Patienten mit Vorgeschichte einer schweren Blutungsstörung wie Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom, spontane Blutungen die eine Bluttransfusion oder einen medizinischen Eingriff erfordern 7. Patienten mit einer Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer intrakraniellen Blutung in den letzten 6 Monaten vor der ersten Gabe der Studienmedikation 8. Patienten mit einer starken oder einschränkenden Lungenerkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken, Krankheiten aufweisen, die die Magen-Darm-Funktion erheblich beeinträchtigen, wie Malabsorptionssyndrom, Resektion des Magens oder Dünndarms oder einer Magenbypass-OP, symptomatisch entzündliche Darmerkrankungen, partieller oder vollständiger Darmverschluss</p> <p>10. Patienten mit einer akuten Pilz-, bakteriellen und/oder viralen Infektion, die eine systemische Therapie erfordern</p> <p>11. Vorliegen einer ZNS-Leukämie oder -Lymphoms</p> <p>12. Vorliegende medizinische Umstände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Verabreichung der Studienmedikation gefährlich machen oder die Interpretation der Toxizität oder der unerwünschten Ereignisse erschweren</p> <p>13. Vorliegen einer HIV- oder aktiven HBV- oder HCV-Infektion, nachgewiesen wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von HBsAg oder HBcAb. Patienten, die positiv für HBcAb und negativ für HBsAg sind, und bei denen HBV DNA nicht-detektierbar (< 20 IU) ist und einer HBV-Überwachung alle 4 Wochen zustimmen, sind für die Studie geeignet • Nachweis von HCV Antikörpern. Patienten positiv für HCV Antikörper und nicht-detektierbarer HCV RNA sind für die Studie geeignet <p>14. Große Operative Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>15. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>16. Impfung mit einem Lebendvakzin innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>17. Andauernde Alkohol- und Drogenabhängigkeit</p> <p>18. Überempfindlichkeit gegen Zanubrutinib, Bendamustin, Rituximab oder Venetoclax oder eines Bestandteils der entsprechenden Studienmedikation</p> <p>19. Andauernde, erforderliche Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder -Auslöser</p> <p>20. Gleichzeitige Teilnahme an einer weiteren therapeutischen, klinischen Studie</p> <p>21. Akute und/oder anhaltende Autoimmunanämie und/oder Autoimmunthrombozytopenie (z. B. idiopathische thrombozytopenische Purpura), die einer Therapie bedürfen.</p> <p>Behandlungsarm D: Andauernde Behandlung mit Warfarin oder Warfarinderivaten</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch an ca. 153 Studienzentren in den Ländern Österreich, Australien, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Tschechien, Polen, Schweden, Großbritannien, Russland, USA, China, Neuseeland; und Taiwan, China

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Kohorte 1/1a Behandlungsarm A und Kohorte 2 Behandlungsarm C: Zanubrutinib</p> <ul style="list-style-type: none"> 320 mg Zanubrutinib (2x 80 mg Kapseln BID) zur oralen Einnahme in Kapselform <p>Kohorte 1/1a Behandlungsarm B: Bendamustin+Rituximab</p> <p>Bendamustin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenös mit einer Konzentration von 90 mg/m²/Tag an den ersten beiden Tagen jedes Zyklus für 6 Zyklen <p>Rituximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intravenös mit einer Konzentration von 375 mg/m²/Tag an Tag 0 von Zyklus 1 und mit einer Konzentration von 500 mg/m²/Tag an Tag 1 für die Zyklen 2-6 <p>Kohorte 3 Behandlungsarm D: Venetoclax+Zanubrutinib</p> <p>Venetoclax:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einmal täglich zur oralen Einnahme mit steigender Konzentration ab Zyklus 4: Tag 1-7: 20 mg Tag 8-14: 50 mg Tag 15-21: 100 mg Tag 22-28: 200 mg Ab Tag 1 von Zyklus 5 an: 400 mg <p>Zanubrutinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg Zanubrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS in der Kohorte 1 (Behandlungsarm A und B), beurteilt durch ICR, definiert als Zeitpunkt von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt Erhoben gemäß der modifizierten iwCLL-Kriterien mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und der überarbeiteten Kriterien für das Ansprechen auf maligne Lymphome bei Patienten mit SLL <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS in der Kohorte 1 (Behandlungsarm A und B), beurteilt durch ICR und den Prüfarzt, definiert als Anteil der Patienten die eine CR, CRi, PR oder PR-L erreichen OS in der Kohorte 1 (Behandlungsarm A und B), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache
		<ul style="list-style-type: none"> Dauer des Ansprechens in Kohorte 1 (Behandlungsarm A und B), beurteilt durch ICR und den Prüfarzt, definiert als die Zeit ab dem Datum, an dem die Kriterien für das Ansprechen (d.h. PRL oder besser) erstmals erfüllt sind bis zum dokumentierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt Erhoben nach den iwCLL-Kriterien mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbezogene Lymphozytose (Patienten mit CLL) und gemäß Lugano Klassifikation für NHL (SPatienten mit SLL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS in der Kohorte 1 (Behandlungsarm A und B), beurteilt durch den Prüfarzt • EQ-5D-5L und EORTC-QLQ-C30 für die Kohorte 1 PRO Fragebögen für die Beurteilung von Einschränkungen der Lebensqualität • PFS der gepoolten Kohorte 1/1a (Behandlungsarm A und B) von Patienten chinesischer Studienzentren beurteilt durch ICR und den Prüfarzt • Gesamtansprechender gepoolten Kohorte 1/1a (Behandlungsarm A und B) von Patienten chinesischer Studienzentren beurteilt durch ICR und den Prüfarzt • Dauer des Ansprechens der gepoolten Kohorte 1/1a (Behandlungsarm A und B) von Patienten chinesischer Studienzentren, beurteilt durch ICR und den Prüfarzt • Gesamtansprechen in der Kohorte 2 (del(17p)-positive Patienten) (Behandlungsarm C), beurteilt durch ICR und den Prüfarzt • PFS in der Kohorte 2 (Behandlungsarm C), beurteilt durch ICR und den Prüfarzt • Dauer des Ansprechens in der Kohorte 2 (Behandlungsarm C), beurteilt durch ICR und den Prüfarzt • Gesamtansprechen der Kohorte 3 (Behandlungsarm D), beurteilt durch den Prüfarzt • PFS in der Kohorte 3, (Behandlungsarm D) beurteilt durch den Prüfarzt • Dauer des Ansprechens in der Kohorte 3 (Behandlungsarm D), beurteilt durch den Prüfarzt • nicht nachweisbare MRD4-Rate; gilt nur für Kohorte 3 (Behandlungsarm D) • Sicherheit • Pharmakokinetische Parameter von Zanubrutinib für die Behandlungsarme A, C und D Erhoben werden die erkennbare Clearance der Studienmedikation aus dem Plasma (CL/F) und die AUC₀₋₁₂ (zum Zeitpunkt 0-12 h nach Einnahme der Studienmedikation) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS2 der Behandlungsarme A, B und C, beurteilt durch den Prüfarzt definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, die während der ersten Folgetherapie nach Studienbehandlung auftritt. • Klinische Ergebnisse (z. B. PFS, ORR, DOR, OS) korreliert mit prognostischen und prädiktiven Ausgangsmarkern (z. B. del(11q22-23), IGHV-Mutationsstatus, pathogene TP53-Variante, β-2-Mikroglobulinspiegel, del(13q14), Trisomie 12) • OS in der gepoolten Kohorte 1/1a von Patienten chinesischer Studienzentren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • PRO in der gepoolten Kohorte 1/1a von Patienten chinesischer Studienzentren • OS in Kohorte 2 (Behandlungsarm C) • PRO gemessen anhand EQ-5D-5L und EORTC-QLQ-C30 für die Kohorte 2 (Behandlungsarm C) • OS in Kohorte 3 (Behandlungsarm D) • PRO gemessen anhand EQ-5D-5L und EORTC-QLQ-C30 für die Kohorte 3 (Behandlungsarm D) • Zeit bis zum Wiederauftreten einer nachweisbaren MRD nach dem Therapieende mit Zanubrutinib und/oder Venetoclax in der Kohorte 3 • Nutzung medizinischer Ressourcen in Kohorte 1/1a, ermittelt auf Grundlage der Anzahl der Hospitalisierungen, Dauer der Krankenhausaufenthalte und unterstützende Maßnahmen bei Patienten • Nutzung medizinischer Ressourcen in Kohorte 2 ermittelt auf Grundlage der Anzahl der Hospitalisierungen, Dauer der Krankenhausaufenthalte und Pflegebedarf bei Patienten • Nutzung medizinischer Ressourcen in Kohorte 3 ermittelt auf Grundlage der Anzahl der Hospitalisierungen, Dauer der Krankenhausaufenthalte und Pflegebedarf bei Patienten • Pharmakokinetische Parameter von Venetoclax für den Behandlungsarm D Erhoben werden die erkennbare Clearance der Studienmedikation aus dem Plasma (CL/F) und die AUC₀₋₁₂ (zum Zeitpunkt 0-12 h nach Einnahme der Studienmedikation)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 2.0 des CSP (01.04.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt des Gesamtüberleben wurde von den sekundären zu den explorativen Endpunkten verschoben <p>Amendment 3.0 des CSP (11.02.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden sekundäre Endpunkte hinzugefügt, um den Vergleich von PFS, ORR und DOR zwischen den Behandlungsarmen A und B bei der gepoolten Kohorte 1/1a mit Patienten aus chinesischen Studienzentren zu ermöglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> Geplant: ca. 740 Patienten Randomisierung der Kohorte 1/1a im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme A (Zanubrutinib) und B (Bendamustin + Rituximab) Kohorte 1: ca. 225 Patienten je Behandlungsarm, Kohorte 1a: ca. 40 Patienten je Behandlungsarm Kohorte 2: ca. 100 Patienten Kohorte 3: ca. 110 Patienten <p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unter der Annahme eines HR von 0,58 für das PFS (Behandlungsarm A/B), sind 118 Ereignisse erforderlich, um eine 83,5 %ige Power bei einem 2-seitigem α-Niveau von 0,05 zu erreichen, um die Nullhypothese abzulehnen, wenn eine Interimsanalyse nach 73 % der angestrebten Anzahl von Ereignissen bei der finalen Analyse geplant ist. Weiterhin wird eine Einschlussperiode von 450 Patienten innerhalb von 25 Monaten mit einer Ausfallquote von 0,0017 Patienten/Monat mit einer Randomisierung von 1:1 in die Behandlungsarme A und B angenommen, sodass 41 Monate nach Studienstart 118 Ereignisse erwartet werden. Dies setzt eine exponentiellen Verteilung des PFS und ein medianes PFS von 42 Monaten in Behandlungsarm B voraus. <p>Kohorte 1a:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte mit der Bedingung, dass ausreichend PFS-Ereignisse innerhalb der Studienpopulation an chinesischen Standorten dokumentiert werden, um einen HR < 1 mit einer mehr als 80 %igen Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der finalen Analyse, basierend auf der ITT-Analyse Population, zu erzielen. <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte auf Grundlage der geschätzten Verfügbarkeit von Patienten. <p>Kohorte 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte mit der Bedingung, dass genügend klinische Daten für die Planung künftiger Studien gewonnen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Die Interimsanalyse für das PFS, beurteilt durch ICR in der Kohorte 1 ist nach ca. 33 Monaten geplant, nachdem ca. 86 Ereignisse (73 % der angestrebten Anzahl von Ereignissen bei der finalen Analyse) in Behandlungsarm A und B dokumentiert sind.</p> <p>Finale Analyse</p> <p>Die finale Analyse des PFS ist nach 118 dokumentierten Ereignissen in Kohorte 1 geplant, was schätzungsweise 41 Monate nach Studienbeginn der Fall sein wird. Wenn die Wirksamkeitsgrenze erreicht ist und das DMC empfiehlt, die Studie aufgrund der Wirksamkeit zu beenden,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kann der Sponsor die Kohorte 1 beenden und die Ergebnisse den Zulassungsbehörden zur Genehmigung vorlegen.</p> <p>Wenn die Kohorte 1 zum Zeitpunkt der Interimsanalyse gestoppt wird, werden die Patienten aus den chinesischen Studienzentren, bis zum Auftreten von 10 PFS-Ereignissen weiter beobachtet und die PFS Analyse im Analyse Set von Patienten aus chinesischen Studienzentren wird zu diesem Zeitpunkt durchgeführt.</p> <p>Wenn die Kohorte 1 zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts endet, wird gleichzeitig der finale Datenschnitt für die PFS Analyse im Analyse Set von Patienten aus chinesischen Studienzentren erhoben.</p> <p>Die finale OS Analyse wird am Ende der Studie, ca. 5 Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten durchgeführt.</p> <p>Es sind zwei Interimsanalysen des OS, zum Zeitpunkt der Interimsanalyse und der finalen Analyse des PFS geplant.</p> <p>Basierend auf der CLL10-Studie (46), bei der 3-Jahres-Überlebensdaten von 92 % bei Patienten im B+R Behandlungsarm beobachtet wurden, wird erwartet, dass die geplanten OS-Interimsanalysen nicht genügend Aussagekraft haben, um einen statistischen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zu zeigen. Daher wird für jede der beiden geplanten Interimsanalysen ein einseitiges α von 0,00005 festgelegt.</p> <p>Therapieabbruch</p> <p>Ein Therapieabbruch war in den folgenden Fällen für den Patienten erforderlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiten der Erkrankung beurteilt durch ICR (oder durch den Prüfarzt in Kohorte 3, Behandlungsarm D) Nach der Genehmigung des medizinischen Monitors, dürfen Patienten mit fortschreitender Erkrankung die Einnahme der Studienmedikation fortführen bis zum Beginn einer weiteren Therapielinie oder bei klinischen Vorteilen für den Patienten • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Schwangerschaft <p>Ein Therapieabbruch war in den folgenden Fällen für den Patienten möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Entscheidung des Prüfarztes • Andere <p>Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Tod • Studienabbruch durch den Sponsor • Andere
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzung eines IRT-Systems für die Kohorte 1/1a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Nicht zutreffend für Kohorte 2 und 3, da diese nicht randomisiert sind
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Zuteilung der Patienten erfolgt auf der Grundlage des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer spezifischen genetischen Deletion, die mit einem schlechten klinischen Therapieansprechen auf Standardchemotherapie assoziiert ist.</p> <p>Kohorte 1/1a: ohne del(17p) Kohorte 2: mit del(17p) Kohorte 3: mit und ohne del(17p)</p> <p>Anschließend wurden die Patienten der jeweiligen Kohorte nach folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorte 1 <ul style="list-style-type: none"> Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) Binet-Stadium (C vs. A oder B) IGHV-Status (mutiert vs. unmutiert) Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) Kohorte 1a <ul style="list-style-type: none"> Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) Binet-Stadium (C vs. A oder B) IGHV-Status (mutiert vs. unmutiert)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> Es handelt sich um ein offenes Studiendesign Nach der Einwilligungserklärung des Patienten erfolgt die Randomisierung der Kohorte 1/1a mittels IRT-System
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> Die Aufnahme der Patienten erfolgt in den jeweiligen Studienzentren Die Randomisierung der Patienten der Kohorte 1/1a erfolgt mittels IRT-System in die Behandlungsarme A (Zanubrutinib) und B (Bendamustin+Rituximab)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> a) Nein b) Nein c) Nein, bis auf die Erhebung des primären Endpunkts PFS in der Kohorte 1 beurteilt durch ICR ist verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> Intent-to-Treat Analysis Set

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle in die Studie aufgenommenen Patienten, die mittels IRT-System einem Behandlungsarm zugeordnet werden.</p> <p>Die ITT-Population ist die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen der Kohorte 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety Analysis Set Alle Patienten, die mind. eine Dosis der entsprechenden Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden der Behandlungsgruppe zugeteilt, die der tatsächlich erhaltenen Behandlung entspricht. Das Safety Analyse Set wird für die Sicherheitsanalysen verwendet. • Per Protocol Analysis Set Alle Patienten, die mind. eine Studienmedikation erhalten haben und bei denen keine großen Studienprotokollabweichungen vorgekommen sind. • PK Analysis Set Alle mit Zanubrutinib-behandelten Patienten für die valide Zanubrutinib PK-Werte geschätzt werden können. <p>Das Analyse Set der Patienten von chinesischen Standorten schließt alle Patienten chinesischer Standorte der Kohorte 1/1a ein, die mittels IRT-System einem Behandlungsarm zugeordnet werden.</p> <p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS beurteilt durch ICR in der Kohorte 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Zanubrutinib vs. Bendamustin + Rituximab mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach den Randomisierungsstratifizierungskriterien (Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Binet-Stadium (C vs. A oder B) und IGHV-Status (mutiert vs. unmutiert)) ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95 %-KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve ○ Die Zensierungsregeln für PFS erfolgen gemäß dem FDA-Leitfaden für Industrie (16) <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <p><u>Kohorte 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen anhand Clopper-Pearson 95 %-KI ○ Berechnung des ORR mit zugehörigem 2-seitigem 95 %-KI mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ○ Deskriptive Darstellung des ORR für Kohorte 1 • OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen der Kohorte 1 mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach den Randomisierungsstratifizierungskriterien (Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Binet Stadium (C vs. A oder B) und IGHV-Status (mutiert vs. unmutiert)) ○ Berechnung des HR mit zugehörigem 95 %-KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve ○ Analyse basiert auf der ITT-Population • DOR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve • PFS beurteilt durch den Prüfarzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung auf der Grundlage des vom Prüfarzt beurteilten Tumoransprechens ○ Analyse erfolgt analog der Analyse des primären Endpunktes (PFS beurteilt durch ICR) • PRO: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der EORTC-QLQ-C30 wird für jeden Beurteilungszeitpunkt zusammengefasst ○ Zusammenfassende prozentuale Darstellung der klinisch relevanten Veränderungen gegenüber Baseline für den Vergleich der Behandlungsgruppen A und B ○ Nutzung des MMRM, um fehlenden Daten zu berücksichtigen ○ Analyse basiert auf der ITT-Population ○ Mit der Annahme einer Normalverteilung, werden die Punktschätzer der Behandlungsunterschiede zwischen dem Behandlungsarm A (Zanubrutinib) und B (Bendamustin+Rituximab) mit zugehörigem p-Wert und 95 %-KI dargestellt ○ Deskriptive Darstellung der Veränderungen des EQ-5D-5L Score <p><u>Kohorte 1/1a</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS beurteilt durch ICR und den Prüfarzt wird für die Behandlungsarme A und B im Analyse Set für Patienten aus chinesischen Studienzentren zusammengefasst • Schätzung des HR mit zugehörigem 2-seitigem 95 %-KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach den Randomisierungsstratifizierungskriterien (Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Binet Stadium (C vs. A oder B) und IGHV-Status (mutiert vs. unmutiert)) • ORR und DOR werden für die Behandlungsgruppen zusammengefasst <p><u>Kohorte 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, ORR und DOR beurteilt durch ICR und den Prüfarzt • Deskriptive zusammenfassende Darstellung für PFS, ORR und DOR der Kohorte 2 (Behandlungsarm C) • Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve • Schätzung des ORR mit zugehörigem 95 % Clopper-Pearson KI <p><u>Kohorte 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, ORR und DOR von Kohorte 3 (beurteilt durch den Prüfarzt) werden für alle Patienten und getrennt für Patienten mit oder ohne del(17p)/TP53-Mutation (getestet durch zentrale Labortests) deskriptiv zusammenfassend dargestellt • Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Schätzung des ORR mit zugehörigem 95 % Clopper-Pearson KI • Schätzung der nicht nachweisbaren MRD4-Rate mit zugehörigem 95 % Clopper-Pearson KI für alle Patienten und getrennt für Patienten mit oder ohne del(17p)/TP53-Mutation (getestet durch zentrale Labortests) <p>Explorative Wirksamkeitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Darstellung des OS von Kohorte 2 (Behandlungsarm C) und Kohorte 3 (Behandlungsarm D) ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve ○ Analyse des OS für Patienten von chinesischen Studienzentren erfolgt analog der beschriebenen Analysemethoden aus Abschnitt 9.2.3.2 Overall Survival des CSP • PFS2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analog der beschriebenen Time-to-Event Analysemethoden, wie PFS oder OS ausgewertet PFS2 wird zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen • Prognostische, prädikative Biomarker und klinische Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Darstellung ○ Analyse von Cox- und/oder Logistischen Regressionsmodellen • PRO: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse der PRO für Patienten von chinesischen Studienzentren erfolgt analog den beschriebenen Analysemethoden aus Abschnitt 9.2.3.2 Patient-Reported Outcomes des CSP ○ Deskriptive Darstellung der PRO von Kohorte 2 und 3 • Nutzung medizinischer Ressourcen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusammenfassende Darstellung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte, der Dauer der Krankenhausaufenthalte und der pflegenden Maßnahmen für jeden Erhebungszeitpunkt und jede Kohorte • Zeit bis zum Wiederauftreten einer MRD nach Absetzen des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve (für Patienten der Kohorte 3, die die Studienmedikation absetzen, weil sie eine CR/uMRD erreicht haben) <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Kohorte 1: Für das PFS werden alternative Zensierungsregeln (beschrieben im CSP Abschnitt 9.2.3.1), wie die Zensierung für neue Krebstherapien, verwendet • PFS, beurteilt durch ICR, wird auf Grundlage des PP Analyse Sets analysiert • Die Gültigkeit der proportionalen Hazard-Annahme in der primären PFS Analyse wird beurteilt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Eine alternative Analyse mittels nichtproportionaler Hazard-Annahme wird durchgeführt, wenn die Gültigkeit der proportionalen Hazard-Annahme abgelehnt wird • Berechnung von Subgruppenanalysen für das PFS, beurteilt durch ICR, und ausgewählter sekundärer Endpunkte • PFS Analyse, beurteilt durch ICR, für alle randomisierten Patienten der Kohorte 1 und Kohorte 1a als Sensitivitätsanalyse <p>PK-Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentrationen von Zanubrutinib werden nach dem geplanten Zeitpunkt der Entnahme zusammengefasst <p>Sicherheitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsbewertung durch die Dokumentation und Auswertung aller nach NCI-CTCAE v4.03 eingestufteten Nebenwirkungen, sowie EKG-Befunde und Laborwerte (Blutbild, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung) • Deskriptive Analysen aller Sicherheitsdaten für die einzelnen Behandlungsgruppen, sowie für die Kombination der Behandlungsarme A und C mittels Safety Analyse Set • Separate Auswertung der Sicherheitsdaten für den Behandlungsarm D • Sicherheitsanalyse für alle Patienten aus chinesischen Studienzentren der Kohorte 1/1a
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Wirksamkeitsendpunkte der Kohorte 1 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65; < 65 vs. 65 - 74 vs. ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs männlich) • Abstammung (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) • Geografische Region (Asien/Pazifik vs. Europa vs. Nordamerika) • Krebsart (CLL vs. SLL) • Binet Stadium (C vs. A oder B) • ECOG-PS (0 vs. ≥ 1) • Bulky-Disease (LDi < 5 cm vs. ≥ 5 cm und LDi <10 cm vs. ≥10 cm) • IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert) • Erhöhte LDH Werte zur Baseline (nein [≤ ULN] vs. ja [> ULN]) • Zytopenien zur Baseline (ja vs. nein) • Chromosom 11q Deletion (ja vs. nein) • Del(13q) (ja vs. nein) • Komplexer Karyotyp (< 3 vs. ≥ 3 Abnormalitäten und < 5 vs. ≥ 5 Abnormalitäten) • Trisomie 12 (ja vs. nein) • TP53-Mutationsstatus (ja vs. nein) • Serum β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/ml vs. > 3,5 mg/ml)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Interimsanalyse (07.05.2021)</u></p> <p>a) Randomisierte Patienten</p> <p><u>Kohorte 1</u> Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 241 Behandlungsarm B (Bendamustin+Rituximab): n = 238</p> <p><u>Kohorte 1a</u> Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 40 Behandlungsarm B (Bendamustin+Rituximab): n = 40</p> <p><u>Kohorte 2</u> Behandlungsarm C (Zanubrutinib): n = 111</p> <p><u>Kohorte 3</u> Behandlungsarm D (Venetoclax+Zanubrutinib): N/A</p> <p>b) Tatsächlich behandelte Patienten</p> <p><u>Kohorte 1</u> Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 240 Behandlungsarm B (Bendamustin+Rituximab): n = 227</p> <p><u>Kohorte 1a</u> Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 40 Behandlungsarm B (Bendamustin+Rituximab): n = 38</p> <p><u>Kohorte 2</u> Behandlungsarm C (Zanubrutinib): n = 111</p> <p><u>Kohorte 3</u> Behandlungsarm D (Venetoclax+Zanubrutinib): N/A</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p> <p><u>Kohorte 1</u> Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 241 Behandlungsarm B (Bendamustin+Rituximab): n = 238</p> <p><u>Kohorte 1a</u> Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 40 Behandlungsarm B (Bendamustin+Rituximab): n = 40</p> <p><u>Kohorte 2</u> Behandlungsarm C (Zanubrutinib): n = 110^a ^a:Ein Patient wurde aus dem ITT Analysis Set ausgeschlossen, da keine zentrale Bestätigung einer del(17p) vorlag und er fälschlicherweise in die Kohorte 2 aufgenommen wurde.</p> <p><u>Kohorte 3</u> Behandlungsarm D (Venetoclax+Zanubrutinib): N/A</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Interimsanalyse (Datenschnitt 07.05.2021)</u></p> <p><u>Kohorte 1 randomisierte Patienten n= 479</u> Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 241</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 • Therapieabbruch: n = 34 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 20 ○ Krankheitsprogression: n = 11 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 2 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarm B (Bendamustin+Rituximab): n = 238 <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 11 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 2 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 6 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 2 ○ Andere: n = 1 • Therapieabbruch: n = 39 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 31 ○ Krankheitsprogression: n = 1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 1 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 3 ○ Andere: n = 3 <u>Kohorte 1a</u> Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 40 <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 0 • Therapieabbruch: n = 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 1 ○ Krankheitsprogression: n = 1 ○ Andere: n = 1 Behandlungsarm B (Bendamustin+Rituximab): n = 40 <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 1 • Therapieabbruch: n = 8 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 2 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 4 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 ○ Andere: n = 1 <u>Kohorte 2</u> Behandlungsarm C (Zanubrutinib): n = 111 <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 0 • Therapieabbruch: n = 18 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 6 ○ Krankheitsprogression: n = 10 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten Patienten: 31.10.2017 Die Studie ist laufend. Interimsanalyse: 07.05.2021 Interimsanalyse: 07.09.2021 Interimsanalyse: 07.03.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
a: nach CONSORT 2010. b: Die einarmige Kohorte 3 ist nicht bewertungsrelevant und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt Quellen: (8-10) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

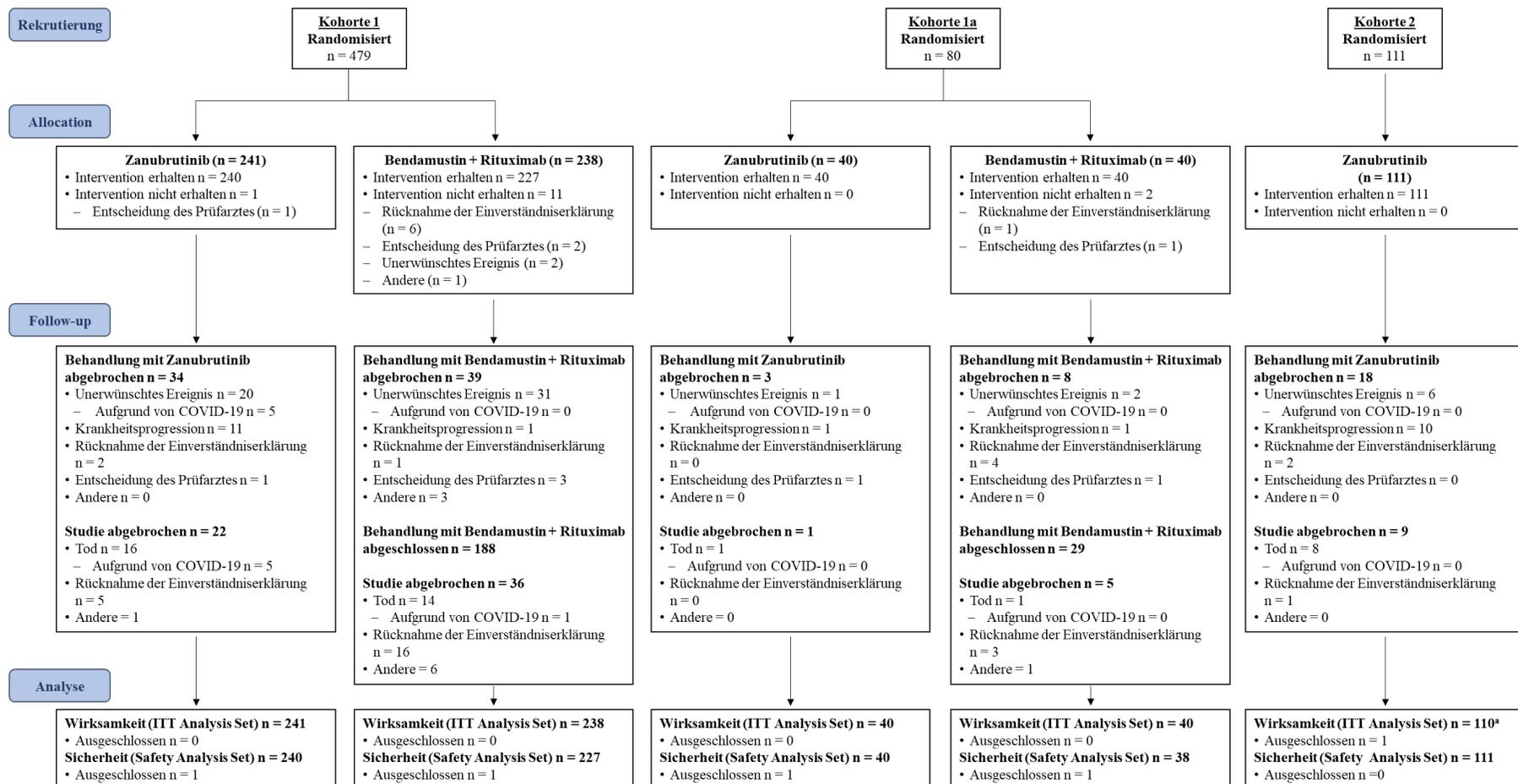


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie BGB-3111-304 (SEQUOIA; Datenschnitt: 07.05.2021)

^a Ein Patient wurde aus dem ITT Analysis Set ausgeschlossen, da keine zentrale Bestätigung einer del(17p) vorlag und er fälschlicherweise in die Kohorte 2 aufgenommen wurde.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

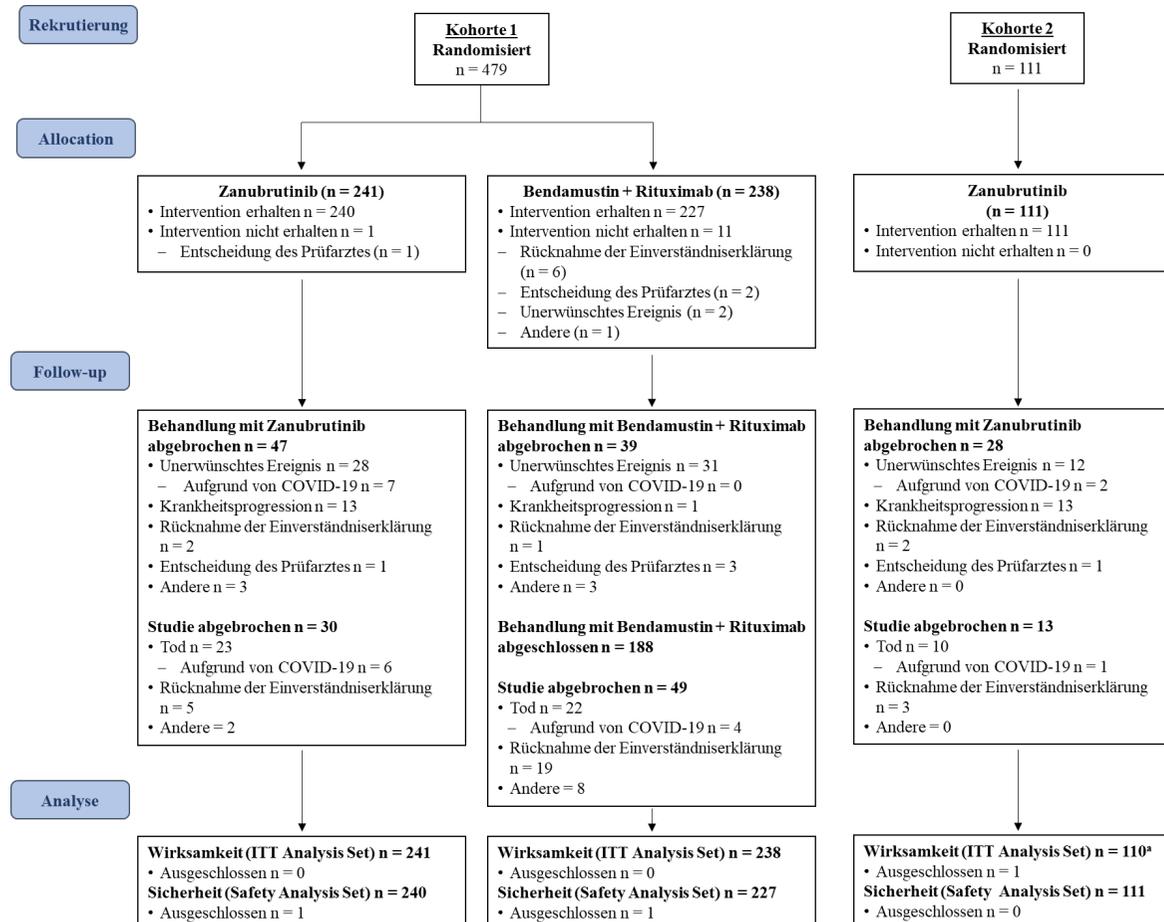


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie BGB-3111-304 (SEQUOIA; Datenschnitt: 07.03.2022)

^a Ein Patient wurde aus dem ITT Analysis Set ausgeschlossen, da keine zentrale Bestätigung einer del(17p) vorlag und er fälschlicherweise in die Kohorte 2 aufgenommen wurde.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SEQUOIA (Kohorte 1)

Studie: SEQUOIA (Kohorte 1)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (10)	A
Studienprotokoll (8)	B
Statistischer Analyseplan (9)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Die Studie SEQUOIA ist eine multizentrische, unverblindete Phase III-Kohortenstudie. Die Kohorte 1 der Studie SEQUOIA ist randomisiert und aktiv-kontrolliert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Kohorte 1 der Studie SEQUOIA ist randomisiert sowie aktiv kontrolliert. Die Randomisierung wurde mithilfe des IRT im Verhältnis von 1:1 durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet. Aufgrund des offenen Studiendesigns, waren weder Studienpersonal noch Patienten gegenüber der jeweiligen Intervention verblindet. Die Erörterungen zur Auswirkung des offenen Studiendesigns erfolgt auf Endpunktebene. Es wurden keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Der Tod eines Patienten ist jedoch objektiv erfassbar, sodass aus dem unverblindeten Studiendesign kein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt resultiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Das Ereignis des Todes ist objektiv erfassbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Der Endpunkt wurde anhand objektiver Kriterien durch eine verblindete ICR ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das progressionsfreie Überleben wurde mithilfe objektiver Kriterien erhoben und durch ein ICR ausgewertet. Die Umsetzung erfolgte adäquat gemäß dem ITT-Prinzip. Es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die ein hohes Verzerrungspotenzial begründen könnten.

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Der Endpunkt wurde anhand objektiver Kriterien durch eine verblindete ICR ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das Gesamtansprechen wurde mithilfe objektiver Kriterien durch eine verblindete ICR ausgewertet. Die Umsetzung erfolgte adäquat gemäß dem ITT-Prinzip. Es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die ein hohes Verzerrungspotenzial begründen könnten.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE unabhängig vom Schweregrad, Therapieabbrüche aufgrund von UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß international anerkannten Standards erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, damit die unterschiedlichen Behandlungszeiträume der Studienarme berücksichtigt werden und das Verzerrungspotenzial reduziert wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. UE wurden gemäß international anerkannten Standards erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, damit die unterschiedlichen Behandlungszeiträume der Studienarme berücksichtigt werden und das Verzerrungspotenzial reduziert wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE werden anhand a priori definierter Kriterien (CTCAE, MedDRA) erhoben, sodass eine Verzerrung aufgrund des unverblindeten Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie SEQUOIA

Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Daten befinden sich in einem separaten Dokument (Modul 4 A Anhang 4-G).