

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

Zanubrutinib (Brukinsa®)

BeiGene Netherlands B.V.

Modul 4 B

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
rezidivierter und/oder refraktärer chronischer
lymphatischer Leukämie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	60
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	76
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	83

4.3.1.3.3	Morbidität: Gesamtansprechen – RCT.....	86
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT	89
4.3.1.3.5	Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT	95
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – RCT	103
4.3.1.3.7	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	110
4.3.1.3.7.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate	112
4.3.1.3.7.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	116
4.3.1.3.7.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$	126
4.3.1.3.7.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$	128
4.3.1.3.7.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	130
4.3.1.3.7.6	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	136
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT.....	140
4.3.1.3.8.1	Geschlecht	159
4.3.1.3.8.2	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).....	160
4.3.1.3.8.3	Geografische Region	162
4.3.1.3.8.4	Abstammung.....	167
4.3.1.3.8.5	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3).....	169
4.3.1.3.8.6	Krankheitsstadium zu Studienbeginn	171
4.3.1.3.8.7	ECOG-PS.....	172
4.3.1.3.8.8	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm).....	173
4.3.1.3.8.9	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm).....	178
4.3.1.3.8.10	IGHV-Status zur Baseline	181
4.3.1.3.8.11	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline	184
4.3.1.3.8.12	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l).....	189
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	190
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	191
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	191
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	191
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	191
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	192
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	192
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	194
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	194
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	195
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	195
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	195
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	196
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	196
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	197
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	197
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	198

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	198
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	198
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	199
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	199
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	199
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	200
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	201
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	201
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	202
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	210
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	210
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	210
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	210
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	210
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	211
4.6	Referenzliste	213
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		217
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		221
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		223
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		225
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		246
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		264
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie ALPINE		282

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r CLL - RCT Studie ALPINE	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL.	27
Tabelle 4-3: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS	39
Tabelle 4-4: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie ALPINE	52
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	71
Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	72
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-17: Operationalisierung von OS.....	80
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-19: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt PFS	83
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84

Tabelle 4-22: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtansprechen	86
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-26: Operationalisierung von EQ-5D VAS	89
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS	90
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	91
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	95
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	97
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	98
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)	103
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	104
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand).....	105
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	106
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	107
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – RCT	110
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	112

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	116
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	126
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	128
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	132
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	134
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	136
Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	142
Tabelle 4-52: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ALPINE	145
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorherige Therapielinien“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-68: Liste der eingeschlossenen Studien	190
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	192
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	192
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	193
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	193
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	196
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	196
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	196
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	197
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	199
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	199
Tabelle 4-80: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r CLL- RCT Studie ALPINE	203

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	210
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALPINE (BGB-3111-305; NCT03734016)	246
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALPINE	265

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie ALPINE (BGB-3111-305; Datenschnitt der ersten Interimsanalyse 31.12.2020).....	261
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie ALPINE (BGB-3111-305; Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse 01.12.2021).....	262
Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie ALPINE (BGB-3111-305; Datenschnitt der finalen Analyse 08.08.2022)	263

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
β	Beta
°C	Grad Celsius
°F	Grad Fahrenheit
μl	Mikroliter
Abs.	Absatz
ALT/sGPT	Alanin-Aminotransferase/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilen-Zahl)
ASH	American Society of Hematology
AST/sGOT	Aspartataminotransferase/ Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Bcl-2	B-Cell Lymphoma-2 (B-Zell-Lymphom 2)
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BOR	Best of Response
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CD	Cluster of Differentiation
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)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP	Cytochrom P450
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
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Duration of Response (Ansprechdauer)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
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
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
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 (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
ggf.	Gegebenenfalls
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
HBcAk	Hepatitis B Core Antikörper (Hepatitis B Kernprotein-Antikörper)

Abkürzung	Bedeutung
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
ICR	Independent Central Review (unabhängige Prüfungskommission)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform (Internationales Metaregister klinischer Studien)
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette)
IMiD	Immunomodulatory imide drug (Immunmodulatorische Imid-Medikamente)
inkl.	Inklusive
IRT	Interactive Response Technology (interaktive Sprachdialogtechnologie)
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iwCLL	International Workshop Group on CLL (internationale CLL-Arbeitsgruppe)
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDi	Longest Diameter (längster Durchmesser)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Model für wiederholte Messungen)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)

Abkürzung	Bedeutung
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
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
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
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 Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
p-Wert	Probabililas- Wert (Wahrscheinlichkeitswert)
QD	Quaque die (einmal täglich)
r/r	Rezidiert/refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Syk	Spleen Tyrosine Kinase
TEAE	Treatment-Emerged Adverse Event (therapiebedingte unerwünschte Ereignisse)
<i>TP53</i>	Tumorprotein p53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
US	United States (Vereinigte Staaten)
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
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 erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4B ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib für das Teilanwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit r/r CLL.

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), das internationale 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 Trials, RCT). Im vorliegenden Modul 4B werden Daten der Studie ALPINE präsentiert.

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

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (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 erwachsenen Patienten mit r/r 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 ALPINE, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib 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 ALPINE entspricht gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Absatz (Abs). 6 der Evidenzstufe Ib (RCT) (2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ziel des vorliegenden Moduls 4B ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Ibrutinib bei Patienten mit r/r CLL auf Grundlage der Studie ALPINE. Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zum erst kürzlich erfolgten Datenschnitt vom 08.08.2022 dargestellt. Erste Ergebnisse des Datenschnitts werden noch im Jahr 2022 im Rahmen des Kongresses der American Society of Hematology (ASH) vorgestellt (3). 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 Patienten mit r/r CLL - RCT Studie ALPINE

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

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Datenschnitt: 08.08.2022 a: Anzahl an Patienten mit Ereignis Tod b: Anzahl an Patienten mit Krankheitsprogression oder Ereignis Tod Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (08.08.2022) waren 48 (14,7 %) der Patienten im Zanubrutinib-Behandlungsarm und 60 (18,5 %) der Patienten im Ibrutinib-Behandlungsarm verstorben (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,51; 1,11]; $p = 0,1533$). Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib gegenüber einer Behandlung mit Ibrutinib, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Dieser Vorteil entspricht einem um 35 % reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,86]; $p = 0,0024$). Der Median wurde im Zanubrutinib-Arm nicht erreicht. Im Ibrutinib-Arm betrug der Median 35,0 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. Insbesondere für Patienten, die bereits mindestens eine Vortherapie erhalten haben, sind die Therapieoptionen nach Krankheitsprogression auf die Folgetherapie eingeschränkt.

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

Gesamtansprechen

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

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 ergibt sich für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es liegt jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Zanubrutinib (26,0 %) gegenüber Ibrutinib (28,0 %) vor. In der MMRM-Analyse zeigt sich ebenfalls kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Mittelwerte zu den einzelnen Visiten zeigen einen gleichbleibenden Verlauf über die gesamte Studie (Anhang 4-G). Der **Zusatznutzen** für den Endpunkt EQ-5D VAS ist **nicht belegt**.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

In der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, bei Verwendung der validierten und akzeptierten MID von 10 Punkten, ein statistisch signifikanter Vorteil für Zanubrutinib (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,93]; p = 0,0145). Für die restlichen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Auch in der Analyse des gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) werden keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet.

Insgesamt kann unter Berücksichtigung der klinisch relevanten Vorteile der Symptomskala Diarrhö und aufgrund des gleichbleibenden Verlaufs der Mittelwerte im Studienverlauf der übrigen Symptomskalen (Anhang 4-G) ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

Für die Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand 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, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ebenso ergeben sich anhand der MMRM-Analysen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Mittelwerte zu den Studienvisiten zeigen einen gleichbleibenden Verlauf über die gesamte Studie, sodass eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden kann (Anhang 4-G). Der **Zusatznutzen** für die Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 ist **nicht belegt**.

Sicherheit

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ALPINE war mit 28,02 Monaten im Zanubrutinib-Behandlungsarm im Vergleich zu 26,80 Monaten im Ibrutinib-Behandlungsarm länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Die gute Verträglichkeit von Zanubrutinib zeigt sich anhand des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE. So brachen im Zanubrutinib-Behandlungsarm 50 Patienten (15,4 %) und im Ibrutinib-Behandlungsarm 72 Patienten (22,2 %) die Behandlung ab, wodurch sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zanubrutinib ergibt (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,88]; $p = 0,0075$). Darüber hinaus wurden Patienten, die Zanubrutinib erhielten länger behandelt als Patienten, die Ibrutinib erhielten. So betrug die mediane Behandlungsdauer im Zanubrutinib-Behandlungsarm 28,419 Monate gegenüber 24,312 Monaten im Ibrutinib-Behandlungsarm. Patienten, die Zanubrutinib erhielten, profitieren länger von einer wirksamen und gut verträglichen Therapie als Patienten, die Ibrutinib erhielten. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE lässt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Insgesamt zeigt sich, dass das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, unter Zanubrutinib geringer ist als unter Ibrutinib (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,71; 0,97]; $p = 0,0217$). Klinisch relevante Vorteile für Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib zeigen sich über eine Vielzahl an UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der Ebene der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Begriffe (Preferred Terms, PT) hinweg. Hervorzuheben sind **Vorteile mit beträchtlichem Ausmaß** des PT Vorhofflimmern (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,18; 0,60]; $p = 0,0001$) und des PT Muskelspasmen (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,43]; $p < 0,0001$). Einzig für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (HR [95 %-KI]: 2,49 [1,16; 5,35]; $p = 0,0159$) konnte ein klinisch relevanter **Nachteil mit Ausmaß gering** beobachtet werden. Für diese SOC lässt sich keine Häufung eines bestimmten PT unter Zanubrutinib beobachten. Aufgrund der deutlich überwiegenden Vorteile der Zanubrutinib-Behandlung auf unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

UE, die bei Patienten unter der zVT Ibrutinib auftraten, wiesen zudem häufiger einen höheren Schweregrad auf als unter Zanubrutinib. Insgesamt zeigt sich ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib für schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,73; 1,05]; $p = 0,1626$). Darüber hinaus ist das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) im Zanubrutinib-Behandlungsarm im Vergleich zum Ibrutinib-Behandlungsarm 28 % geringer, was einem statistisch signifikanten Vorteil der Zanubrutinib-Behandlung entspricht (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,91]; $p = 0,0048$).

Auch auf SOC- und PT-Ebene traten keine schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) oder SUE statistisch signifikant häufiger unter Zanubrutinib als unter Ibrutinib auf.

Für die SOC Herzerkrankungen trat ein statistisch signifikanter Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib sowohl für SUE als auch schwere UE auf (CTCAE-Grad ≥ 3) (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,89]; $p = 0,0159$; SUE: HR [95 %-KI]: 0,21 [0,09; 0,51]; $p = 0,0002$). Dies ist insbesondere relevant, da kardiale Ereignisse bekannte Nebenwirkungen des etablierten Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors Ibrutinib darstellen. Erst kürzlich veröffentlichte das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Dosisanpassungen, aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiale Ereignisse unter Ibrutinib. Demnach 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 (5, 6).

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kann unter Berücksichtigung des Vorteils für Herzerkrankungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Für SUE, für die ebenfalls ein Vorteil für Zanubrutinib für das BTK-Inhibitor-relevante UE der Herzerkrankungen beobachtet wurde, kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

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

Aufgrund der relevanten Vermeidung von SUE und objektiven Bewertbarkeit kardialer Erkrankungen kann für UE von besonderem Interesse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gezeigt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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 B wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet der rezidivierten oder refraktären 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 rezidivierter oder refraktärer CLL erfolgte (7). Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf einem Vergleich zur zVT und erfolgt anhand der Zulassungsstudie ALPINE.

Patientenpopulation

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird für erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer 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 rezidierte oder refraktäre Patienten mit CLL bestimmt. Für die Wahl der zVT sind demnach die jeweiligen Primärtherapien und die dabei erreichte Remissionsdauer sowie gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL entscheidend. So können nach einer Therapie mit einem BTK-Inhibitor oder B-Zell-Lymphom 2 (B-Cell Lymphoma-2; Bcl-2)-Inhibitor spezifische Resistenzmutationen in den Tumorzellen auftreten, woraufhin eine entsprechende Wiederholung mit denselben Substanzklassen vermieden werden soll (8).

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

- Ibrutinib

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib ist angezeigt für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben sowie für Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor (8).

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 einer 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 r/r CLL dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Patienten mit r/r CLL	abweichende Studienpopulation
Intervention	320 mg Zanubrutinib als Gesamttagesdosis entweder einmal täglich (4x 80 mg Kapseln) oder zweimal täglich (2x 160 mg Kapseln)	Dosis- oder Therapieschema oder Darreichungsform abweichend von der Fachinformation
Vergleichstherapie	<p>Teilpopulation 1 (Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax in Kombination mit Rituximab <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemoimmuntherapie (FCR oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab - jeweils nur bei langem rezidivfreiem Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren) 	abweichende Vergleichstherapie, bzw. Dosis- oder Therapieschema oder Darreichungsform, die nicht der Fachinformation entsprechen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vergleichs- therapie	<p>Teilpopulation 2 (Patienten mit r/r CLL, nach einer Vortherapie mit mind. einem BTK-Inhibitor)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax + Rituximab <p>Teilpopulation 3 (Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mind. einem Bcl-2-Inhibitor)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib <p>Teilpopulation 4 (Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mind. einem BTK-Inhibitor und einem Bcl-2-Inhibitor)</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, Best Supportive Care; unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, Allgemeinzustand, genetischen Risikofaktoren, und Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.</p>	
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
Publikations- typ	<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.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 (9). 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](http://www.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/arszneimittel-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 Unternehmen 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 Dossievorlage wurde in der Datenbank clinicaltrials.gov, dem EU-CTR, dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), dem ICTRP), dem Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA sowie dem Arzneimittelinformationssystem (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.

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.

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

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 (SAP) sowie Nachberechnungen der Studie ALPINE auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F) (4, 10, 11). 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, 12).

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 den Nachberechnungen entnommen (4, 10, 11).

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.

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.

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 ALPINE, in die Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL eingeschlossen wurden, herangezogen. Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib erfolgt für erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die bisher noch keinen BTK-Inhibitor erhalten haben.

Patientencharakteristika

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Geografische Region
- Abstammung

Krankheitscharakteristika

- ECOG-PS
- Krebsart
- Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung
- Bulky Disease
- Krankheitsstadium CLL zu Studienbeginn
- Krankheitsstadium SLL zu Studienbeginn
- Zytopenie zur Baseline
- Beta (β 2-Mikroglobulin
- Deletionen im kurzen Arm des Chromosoms 17 (del(17p))
- *TP53*-Mutation
- del(17p) und/oder *TP53*-Mutation
- Deletionen im langen Arm des Chromosoms 11 (del(11q))
- Deletionen im langen Arm des Chromosoms 13 (del(13q))
- Trisomie 12
- Variable Region der Immunglobulin-Schwerkette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV-Mutationsstatus)
- Komplexer Karyotyp
- Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien
- Anzahl der Patienten mit Vorbehandlung einer der folgenden Therapien

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 ALPINE.

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 ALPINE 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 (11).

Validität

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

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt (13). 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 ALPINE ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Krankheitsprogression wurde sowohl durch eine ICR als auch durch einen Prüfarzt 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 lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) ausgewertet (11, 14-16).

Die Ereignis- und Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS wurden auf Grundlage eines Leitfadens der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) wie folgt definiert (11):

Tabelle 4-3: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS

Zensierungsgrund	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Resultat
Krankheitsprogression oder Tod zwischen zwei geplanten Krankheitsbewertungen	Datum des Todes oder der ersten Krankheitsbewertung, an der eine Krankheitsbewertung stattgefunden hat, je nachdem, was zuerst eintrat	Progressionsereignis
Tod vor der ersten Krankheitsbewertung	Datum des Todes	Progressionsereignis
Keine Krankheitsbewertung zur oder nach Baseline (und kein Tod)	Datum der Randomisierung	Zensierung
Tod oder Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Krankheitsbewertung ^a	Datum der letzten Krankheitsbewertung vor Eintreten des Todes oder Krankheitsprogression.	Zensierung
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	Datum der letzten Krankheitsbewertung	Zensierung

a: Für Patienten deren Krankheitsbewertung alle 24 Wochen stattfand, galten 12 Monate als Bezugszeitraum. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Validität

Die Krankheitsprogression wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien festgestellt. Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde durch eine ICR sichergestellt (11).

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. Die Notwendigkeit von Folgetherapien durch erneute Therapiebedürftigkeit sollte soweit möglich hinausgezögert werden, da diese mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein können. Der Endpunkt PFS gibt Informationen über den Zeitpunkt des erneuten Auftretens der Erkrankung und lässt auf diese Weise frühere 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 ALPINE 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 sowohl durch eine ICR als auch durch einen Prüfarzt. 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 (10, 14-16). Die Modifikation für behandlungsbedingte Lymphozytose 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 eine ICR und einen Prüfarzt anhand genau definierter Kriterien des iwCLL und Publikationen von Cheson und Kollegen (14-16). Somit ist eine objektive Erhebung des Endpunktes gewährleistet worden. Zytopenien wurden mithilfe von Blutbildanalysen und Knochenmarkinfiltrationen mittels Biopsien bewertet.

Lymphadenopathien und etwaige neue Läsionen sowie Organomegalien wurden entsprechend mittels Computertomografie (CT) bzw. klinischer Untersuchungen beurteilt. Die Auswertung des Gesamtansprechens ist 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 (25). 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 MID mit einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite, definiert.

Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation, ab Zyklus 25 alle sechs Zyklen, bis zum Ende der Behandlung erhoben. Daraufhin erfolgte die Erhebung 30 (+7) Tage nach der letzten Behandlung, sowie alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression.

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 (26). Zudem wurde die Validität der EQ-5D VAS bereits in Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der CLL durch das IQWiG bzw. den G-BA bestätigt (27-29).

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 (13).

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen, welcher zur Bewertung der gesundheitsbezogenen 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 (30).

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 (31).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation, ab Zyklus 25 alle sechs Zyklen, bis zum Ende der Behandlung. Daraufhin erfolgte die Erhebung 30 (+7) Tage nach der letzten Behandlung, sowie alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression.

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 (32-34). Der G-BA hat in vorausgegangenem Nutzenbewertungsverfahren zur CLL die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (27-29).

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 (35-37). 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 (13).

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 vorausgegangenem Woche einschätzen. Für die entsprechenden Funktionsskalen werden die Fragen basierend auf einer 4 Punkteskala 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 (30).

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 (31).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation, ab Zyklus 25 alle sechs Zyklen, bis zum Ende der Behandlung. Daraufhin erfolgte die Erhebung 30 (+7) Tage nach der letzten Behandlung, sowie alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression.

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 (32-34). Der G-BA hat in vorausgegangenem Nutzenbewertungsverfahren zur CLL die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (27-29).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Funktionalität der Patienten und die damit einhergehende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (13).

Sicherheit

Operationalisierung

In der Studie ALPINE 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 (10).

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. Der entsprechende Beobachtungszeitraum umfasste die gesamte Behandlungsdauer bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

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 (10, 16).

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 ALPINE wurde ein SUE als jedes unerwünschtes 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
- Tumorlysesyndrom
- Infektionen
- Opportunistische Infektionen
- Neutropenie
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Diarrhö

Validität

Die Erfassung sowie Auswertung der unerwünschten Ereignisse und deren Schweregrade in der Studie ALPINE 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 (13).

Analysepopulationen

ITT Analysis Set

Das Intention To Treat (ITT) Analysis Set in der Studie ALPINE umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die 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.

Statistische Methodik zur Auswertung der Endpunkte

Auswertung von Ereigniszeitanalysen

Die Bestimmung des Hazard Ratios (HR) mit dem dazugehörigen 95 %-KI erfolgte mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell oder einem Cox-Regressionsmodell mit dem Ibrutinib-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

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.

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.

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 Heterogenität⁷ 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. 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 ALPINE eine relevante Studie vorliegt.

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

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-Regressionsen 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 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 (12).

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

Es ist zu beachten, dass bei steigender Anzahl statistischer Tests zufällige, statistisch signifikante Effekte auftreten können. In der Studie ALPINE waren Subgruppenanalysen darüber hinaus nur für das Gesamtansprechen gemäß ICR als primären Endpunkt sowie ausgewählte, sekundäre Endpunkte präspezifiziert.

Für die Studie ALPINE wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenkategorien a priori festgelegt:

Tabelle 4-4: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie ALPINE

Patientencharakteristika	Subgruppenanalysen
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Alter ^a	< 65 vs. ≥ 65 Jahre
Geografische Region ^{a,b}	Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika
Vorherige Therapielinien	1 – 3 vs. > 3
Krankheitsstadium zu Studienbeginn	Binet-Stadium A/B und Ann-Arbor-Stadium I - II bulky vs. Binet-Stadium C und Ann-Arbor-Stadium III/IV
ECOG-PS zur Baseline	0 vs. ≥ 1
Bulky Disease (LDi des Lymphknotens zur Baseline)	jede Zielläsion LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm
IGHV-Status zur Baseline	mutiert vs. unmutiert
del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline ^a	ja vs. nein
β2-Mikroglobulin zur Baseline	≤ 3,0 vs. > 3,0 mg/l
<p>a: Diese Patientencharakteristika waren Stratifikationsfaktoren. Zuzüglich wurde ein refraktärer Krankheitsstatus (ja vs. nein) als Stratifikationsfaktor herangezogen. b: Für die Stratifikation wurden als geografische Region China vs. Nicht-China herangezogen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen für die Patientencharakteristika Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und Bulky Disease (jede Zielläsion längster Durchmesser (longest Diameter, LDi) < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm) durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international 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
ALPINE (BGB-3111-305, NCT03734016)	ja	ja	laufend, in der Nachbeobachtung	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)
SEQUOIA (BGB-3111-304; NCT03336333)	ja	ja	laufend	31.07.2017 bis laufend 1. Datenschnitt: 07.05.2021 2. Datenschnitt: 07.09.2021 3. Datenschnitt: 07.03.2022	Zanubrutinib BR

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 20.10.2022

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
SEQUOIA (BGB-3111-304)	Studienpopulation (Patienten mit nicht vorbehandelter 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.

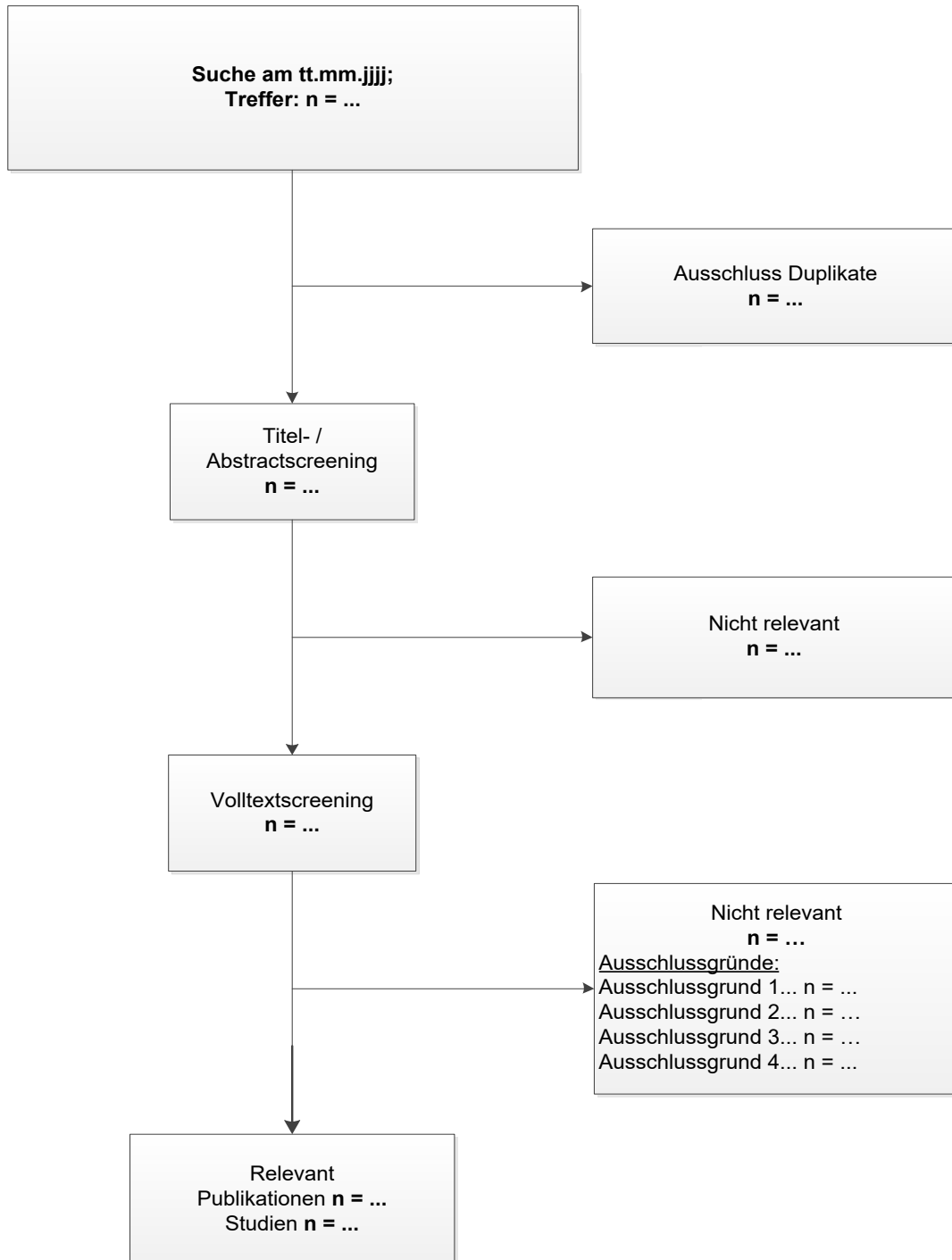


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

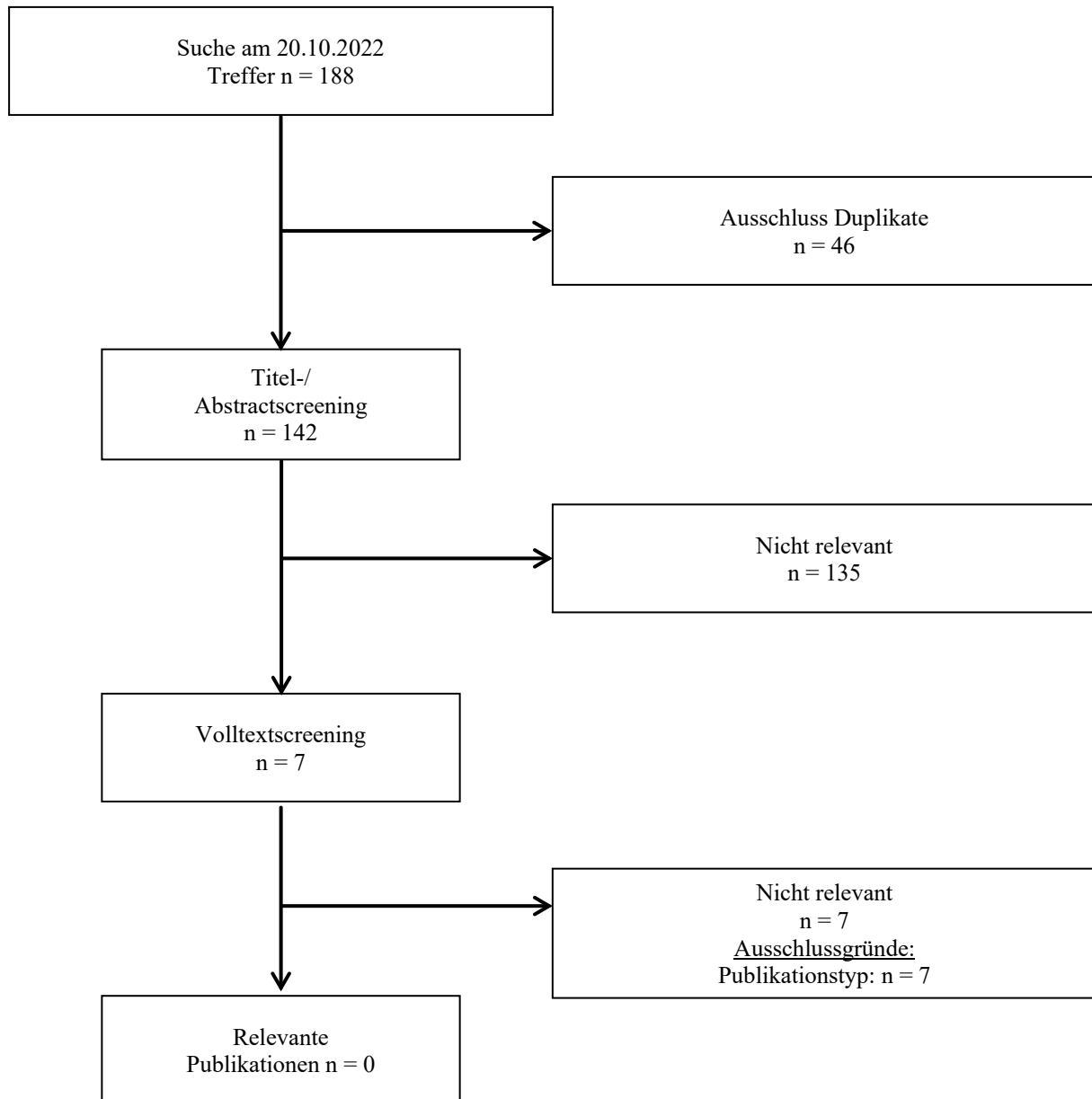


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 7 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Aus der Volltextsuchung ergab sich kein relevanter Treffer.

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.

Am 17.11.2022 wurde die Publikation zum 1. Datenschnitt (31.12.2020) der Studie ALPINE veröffentlicht (38).

Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, et al. (2022) *“Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial.”* Journal of Clinical Oncology.

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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALPINE (BGB-3111-305)	<ul style="list-style-type: none"> ClinicalTrials.gov: (NCT03734016) (39) EU-CTR (2018-001366-42) (40) ICTRP: (NCT03734016, 2018-001366-42-FR, 2018-001366-42-ES) (41-43) 	ja	nein ^b	laufend, in der Nachbeobachtung
<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>b: Am 17.11.2022 wurde die Publikation zum 1. Datenschnitt (31.12.2020) der Studie ALPINE veröffentlicht (38) und im vorliegenden Dossier berücksichtigt.</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: 18/19.10.2022

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)
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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ALPINE (BGB-3111-305)	ja	ja	nein	ja (44, 45)	ja (39-43)	ja Publikation (38) Nachberechnungen (4)
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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 randomisierte n Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALPINE (BGB-3111- 305)	RCT, offen	erwachsene Patienten mit r/r CLL	<u>Arm A:</u> Zanubrutinib (N = 327) <u>Arm B:</u> Ibrutinib (N = 325)	<u>Screening:</u> Bis zu 35 Tage vor der ersten Dosis <u>Behandlung:</u> kontinuierlich bis zum Behandlungsabbruch <u>Nachbeobachtung:</u> Bis 30 Tage nach der letzten Dosis <u>Datenschnitte:</u> 31.12.2020 (1. Datenschnitt, (geplante Interims- analyse) 2. Datenschnitt (Interimsanalyse) 01.12.2021 Finaler Datenschnitt 08.08.2022 ^a	01.11.2018 bis laufend, in der Nachbeobach- tung <u>117 Studienzentren in 15 Ländern:</u> Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Groß- britannien, Italien, Niederlande, Neu- seeland, Polen, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR (Prüfarzt) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS (Prüfarzt und ICR) ORR (ICR) DoR (ICR) DoR (Prüfarzt) Zeit bis zum Behand- lungsversagen BOR (PR-L oder besser) OS PROs (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30) UE
a: Für den finalen Datenschnitt liegen zum Stand vom 12.12.2022 noch keine Studienunterlagen vor. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

Studie	Arm A Zanubrutinib	Arm B Ibrutinib
ALPINE (BGB-3111-305)	<u>Zanubrutinib (p. o.)</u> 160 mg Zanubrutinib 2x täglich zur oralen Einnahme bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität	<u>Ibrutinib (p. o.)</u> 420 mg Ibrutinib 1x täglich zur oralen Einnahme bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Demografie		
Alter (in Jahren)		
n	327	325
MW (SD)	66,7 (10,18)	67,1 (9,18)
Median (Min; Max)	67,0 (35; 90)	68,0 (35; 89)
Altersgruppe (n (%))		
< 65 Jahre	126 (38,5)	125 (38,5)
≥ 65 bis < 75 Jahre	127 (38,8)	131 (40,3)
≥ 75 Jahre	74 (22,6)	69 (21,2)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	213 (65,1)	232 (71,4)
Weiblich	114 (34,9)	93 (28,6)
Geografische Region (n (%))		
Asien	49 (15,0)	45 (13,8)
Australien	28 (8,6)	30 (9,2)
Europa	198 (60,6)	191 (58,8)
Nordamerika	52 (15,9)	59 (18,2)
Abstammung (n (%))		
Asiatisch	47 (14,4)	44 (13,5)
Kaukasisch	261 (79,8)	265 (81,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4 (1,2)	2 (0,6)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	3 (0,9)	0 (0,0)
Mehrere	1 (0,3)	0 (0,0)
Andere	2 (0,6)	2 (0,6)
Nicht berichtet	8 (2,4)	12 (3,7)
Unbekannt	1 (0,3)	0 (0,0)

Charakteristikum	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS (n (%))		
0	129 (39,4)	122 (37,5)
1	191 (58,4)	190 (58,5)
2	7 (2,1)	13 (4,0)
Krebsart (n (%))		
CLL	314 (96,0)	309 (95,1)
SLL	13 (4,0)	16 (4,9)
Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)		
n	327	325
MW (SD)	90,0 (55,07)	93,7 (60,17)
Median (Min; Max)	83,5 (1; 346)	82,0 (1; 326)
Bulky Disease (n (%))		
Zielläsion mit ≥ 5 cm	145 (44,3)	149 (45,8)
Zielläsion mit ≥ 10 cm	30 (9,2)	29 (8,9)
Krankheitsstadium CLL zu Studienbeginn (n (%))		
Binet A	33 (10,1)	34 (10,5)
Binet B	148 (45,3)	154 (47,4)
Binet C	133 (40,7)	120 (36,9)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Krankheitsstadium SLL zu Studienbeginn (n (%))		
Ann Arbor Stadium I	1 (0,3)	1 (0,3)
Ann Arbor Stadium III	6 (1,8)	7 (2,2)
Ann Arbor Stadium IV	6 (1,8)	8 (2,5)
Zytopenie ^a (n (%))		
Ja	172 (52,6)	170 (52,3)
Nein	155 (47,4)	155 (47,7)
β 2-Mikroglobulin		
n	281	275
MW (SD)	4,72 (2,543)	4,89 (2,407)
Median (Min; Max)	4,30 (0,0; 18,8)	4,33 (0,0; 16,0)
Del(17p) (n (%))		
Deletion	45 (13,8)	50 (15,4)
Keine Deletion	282 (86,2)	275 (84,6)
TP53-Mutation (n (%))		
Mutiert	50 (15,3)	45 (13,8)
Nicht mutiert	276 (84,4)	280 (86,2)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)

Charakteristikum	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Del(17p) und/oder <i>TP53</i> -Mutation (n (%))		
Ja	75 (22,9)	75 (23,1)
Nein	251 (76,8)	250 (76,9)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)
Del(11q) (n (%))		
Deletion/Abnormal	91 (27,8)	88 (27,1)
Keine Deletion/Normal	236 (72,2)	236 (72,6)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Del(13q) (n (%))		
Deletion/Abnormal	197 (60,2)	200 (61,5)
Keine Deletion/Normal	130 (39,8)	125 (38,5)
Trisomie 12 (n (%))		
Abnormal	60 (18,3)	44 (13,5)
Normal	267 (81,7)	281 (86,5)
IGHV-Mutationsstatus (n (%))		
Mutiert	79 (24,2)	70 (21,5)
Nicht mutiert	239 (73,1)	239 (73,5)
Fehlend	9 (2,8)	16 (4,9)
Komplexer Karyotyp ^b (n (%))		
Ja	56 (17,1)	70 (21,5)
Nein	153 (46,8)	130 (40,0)
Fehlend	118 (36,1)	125 (38,5)
Vortherapien		
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien		
n	327	325
MW (SD)	1,7 (1,02)	1,8 (1,30)
Median (Min; Max)	1,0 (1; 6)	1,0 (1; 12)
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien		
1	192 (58,7)	186 (57,2)
2	86 (26,3)	71 (21,8)
3	25 (7,6)	38 (11,7)
4	15 (4,6)	17 (5,2)
5	7 (2,1)	8 (2,5)
≥ 6	2 (0,6)	5 (1,5)

Charakteristikum	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Anzahl der Patienten mit Vorbehandlung einer der folgenden Therapien (n (%))		
Anti-CD20-Antikörper	274 (83,8)	269 (82,8)
Alkylierende Substanz (nicht Bendamustin)	274 (83,8)	258 (79,4)
Purin-Analogon	178 (54,4)	169 (52,0)
Bendamustin	84 (25,7)	94 (28,9)
PI3K/SYK-Inhibitor	11 (3,4)	19 (5,8)
Bcl-2-Inhibitor	7 (2,1)	8 (2,5)
IMiD	6 (1,8)	1 (0,3)
Alemtuzumab	2 (0,6)	1 (0,3)
Chemoimmuntherapie	260 (79,5)	247 (76,0)
Datenschnitt: 08.08.2022		
a: Eine Zytopenie ist wie folgt definiert: Hämoglobin \leq 110 g/l oder Thrombozytenzahl \leq 100 x 10 ⁹ /l oder absolute Neutrophilenzahl \leq 1,5 x 10 ⁹ /l.		
b: Ein komplexer Karyotyp ist definiert als drei oder mehr genetischen Abnormalitäten.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (4)		

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 ALPINE ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase III-Studie. Es wurden Patienten mit einer CLL- oder SLL-Diagnose nach iwCLL-Kriterien eingeschlossen, die bereits mindestens eine Vorbehandlung erhalten hatten. Eine Behandlungsbedürftigkeit sollte ebenfalls gemäß der iwCLL-Kriterien festgestellt werden (16). Ziel der Studie war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib zu bestimmen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Studienarme randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren das Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), geografische Region (China vs. nicht-China), Refraktärität (ja vs. nein) sowie del(17p)/Tumorprotein p53 (*TP53*)-Mutationsstatus (ja vs. nein). Im Zanubrutinib-Arm nahmen die Patienten 160 mg Zanubrutinib zweimal täglich in Kapselform mit Wasser ein. Die Einnahmen sollten immer zu vergleichbaren Zeiten des Tages erfolgen mit mindestens acht Stunden zwischen zwei Einnahmen. Patienten, die in den Ibrutinib-Arm randomisiert wurden, erhielten 420 mg Ibrutinib einmal täglich als Tablette, ebenfalls mit Wasser zu einer vergleichbaren Tageszeit. Falls abweichende lokale Verschreibungsrichtlinien zur Dosierung von Ibrutinib vorlagen, wurde der Patient wie in diesen vorgeschrieben bis Studienende behandelt. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu einem anderen präspezifizierten Ereignis (z. B. Schwangerschaft, Rücknahme der Einverständniserklärung).

Es konnten Männer und Frauen ab 18 Jahren mit einem 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 bekannte Prolymphozyten-Leukämie, ein vergangenes oder akutes Richter-Syndrom oder die ein bekanntes Lymphom oder eine Leukämie im zentralen Nervensystem aufwiesen. Eine klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung, eine Tumorerkrankung, die nicht kurativ behandelt wurde und in den vorangegangenen drei Jahren aufgetreten ist, eine Blutungserkrankung, ein Schlaganfall in der medizinischen Vorgeschichte oder eine schwerwiegende Infektion waren ebenfalls Ausschlussgründe. Eine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor war ebenfalls nicht erlaubt. Außerdem musste die vorangegangene CLL/SLL-Therapie bei Randomisierung mindestens 14 Tage zurückliegen, bei bestimmten Therapien sogar noch länger (Therapie mit monoklonalen Antikörpern: 28 Tage; T-Zell Therapie: 180 Tage; Chemotherapie oder Bestrahlung: 21 Tage; Stammzelltransplantation: 90 Tage). 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 (14-16). Die Evaluation dieser Endpunkte erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch unabhängig durch eine ICR. Es wurden dieselben Methoden zur Baseline und im Studienverlauf verwendet.

Patienten, die die Studienintervention abbrechen, sollten eine Behandlungsabbruch-Visite zur Sicherheitsbewertung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis wahrnehmen. Für Patienten, die vor einer Krankheitsprogression ihre Studienmedikation abbrechen, erfolgte eine Langzeit-Nachbeobachtungsphase in der das Überleben, die Folgetherapien und die Krankheitsprogression alle 24 Wochen erhoben wurden. Patienten mit einer durch die ICR bestätigten Krankheitsprogression sollten in die Überlebensnachbeobachtungsphase übergehen, in der das Überleben sowie die Folgetherapien bis Studienende erfasst wurden.

Für diese Nachbeobachtungsphase gab es keine vorgegebenen Studienvisiten, die Informationen konnten mittels Anruf, Patientenakte oder anderen Methoden gesammelt werden.

Es war geplant eine Interimsanalyse zur Prüfung der Nichtunterlegenheit von Zanubrutinib für den primären Endpunkt Gesamtansprechrates (Objective Response Rate, ORR) durchzuführen, wenn zwölf Monate seit der Randomisierung von 415 Patienten vergangen waren. Der Interimsdatenschnitt erfolgte am 31.12.2020. Da die Ergebnisse der Interimsanalyse die Nichtunterlegenheit von Zanubrutinib belegten, wurde auch die Überlegenheit getestet. Eine zweite Interimsanalyse erfolgte zum Datenschnitt vom 01.12.2021. Die finale Analyse war für den Zeitpunkt geplant, wenn 205 PFS-Ereignisse aufgetreten sind. Der Datenschnitt zur finalen Analyse erfolgte am 08.08.2022.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie ALPINE liegt vollständig im Anwendungsgebiet der r/r CLL. In den Zanubrutinib-Arm wurden 327 Patienten randomisiert, in den Ibrutinib-Arm 325 Patienten. Insgesamt vier der 652 randomisierten Patienten haben keine Dosis der ihnen zugeordneten Studienmedikation erhalten (Zanubrutinib-Arm n = 3; Ibrutinib-Arm n = 1).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 08.08.2022 hatten 86 Patienten (26,3 %) im Zanubrutinib-Arm und 134 Patienten (41,2 %) im Ibrutinib-Arm die ihnen bei Randomisierung zugeteilte Studienmedikation abgesetzt. Das Absetzen der Studienmedikation war überwiegend auf UE zurückzuführen. Im Zanubrutinib-Arm hatten 67 Patienten (20,5 %) die Studie zum Datenschnitt verlassen, während dies bei 85 Patienten (26,2 %) im Ibrutinib-Arm der Fall war. Die meisten Studienaustritte sind auf Todesfälle zurückzuführen (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Kategorie	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Disposition		
Anzahl der randomisierten Patienten, n (%)	327 (100)	325 (100)
Randomisiert, nicht behandelt	3 (0,9)	1 (0,3)
Anzahl der behandelten Patienten (SAS)	324 (99,1)	324 (99,7)
Behandlungsabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben	86 (26,3)	134 (41,2)
UE	53 (16,2)	74 (22,8)
UE in Zusammenhang mit COVID-19	14 (4,3)	17 (5,2)
Krankheitsprogression	24 (7,3)	42 (12,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	6 (1,8)	13 (4,0)
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,3)	4 (1,2)
Lost to Follow-Up	1 (0,3)	1 (0,3)
Andere Gründe	1 (0,3)	0 (0,0)
Studienabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben	67 (20,5)	85 (26,2)
Tod	48 (14,7)	60 (18,5)
UE in Zusammenhang mit COVID-19	16 (4,9)	20 (6,2)
Rücknahme der Einverständniserklärung	14 (4,3)	16 (4,9)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	7 (2,2)
Lost to Follow-Up	3 (0,9)	1 (0,3)
Andere Gründe	2 (0,6)	1 (0,3)
Datenschnitt: 08.08.2022		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		
Quelle: (4)		

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Kategorie	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Behandlungsdauer (in Monaten)		
n	324	324
MW (SD)	26,922 (9,8166)	23,524 (11,2643)
Median (Min; Max)	28,419 (0,39; 41,63)	24,312 (0,10; 45,11)
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
OS		
n	327	325
MW (SD)	27,89 (9,177)	26,66 (10,013)
Median (Min; Max)	31,93 (0,1; 41,8)	27,73 (0,1; 45,0)
PFS		
n	327	325
MW (SD)	25,37 (8,905)	23,33 (9,820)
Median (Min; Max)	27,63 (0,0; 40,0)	22,44 (0,0; 44,3)
Gesamtansprechen ICR		
n	327	325
MW (SD)	24,97 (9,364)	22,62 (10,243)
Median (Min; Max)	27,63 (0,0; 40,0)	22,24 (0,0; 44,3)
Gesamtansprechen Prüfarzt		
n	327	325
MW (SD)	24,69 (9,344)	22,21 (10,466)
Median (Min; Max)	27,60 (0,0; 40,0)	22,21 (0,0; 44,4)
EQ-5D VAS		
n	327	325
MW (SD)	25,55 (9,882)	22,85 (10,824)
Median (Min; Max)	27,66 (0,0; 41,6)	22,47 (0,0; 44,4)
EORTC QLQ-C30		
n	327	325
MW (SD)	25,58 (9,884)	22,92 (10,845)
Median (Min; Max)	27,66 (0,0; 41,6)	22,60 (0,0; 44,4)
Unerwünschte Ereignisse		
n	327	325
MW (SD)	26,90 (9,942)	23,77 (11,105)
Median (Min; Max)	28,48 (0,1; 41,8)	24,41 (0,1; 45,2)
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten)		
n	327	325
MW (SD)	28,02 (9,194)	26,80 (10,065)
Median (Min; Max)	32,00 (0,1; 41,8)	27,89 (0,1; 45,2)

Kategorie	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Datenschnitt: 08.08.2022		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (4)		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika waren in der ITT-Population im Allgemeinen zwischen den beiden Studienarmen ausgewogen. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (Min; Max: 35; 90) im Zanubrutinib-Arm und bei 68 Jahren (Min; Max: 35; 89) im Ibrutinib-Arm. In beiden Armen waren mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die Mehrheit der Patienten stammte aus Europa (60,6 % im Zanubrutinib-Arm und 58,8 % im Ibrutinib-Arm) und waren kaukasischer Abstammung (79,8 % bzw. 81,5 %).

Die mediane Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung betrug im Zanubrutinib-Arm 83,5 Monate (Min; Max: 1; 346). Im Ibrutinib-Arm lag diese Zeit im Median bei 82,0 Monaten (Min; Max: 1; 326). Der Großteil der Patienten in beiden Armen litt an einer CLL (> 95 %) während nur wenige Patienten eine diagnostizierte SLL aufwiesen. Eine del(17p) wurde bei 13,8 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm und bei 15,4 % der Patienten im Kontrollarm nachgewiesen werden. Der Anteil von TP53-Mutationen lag im Zanubrutinib-Arm bei 15,3 %, im Kontrollarm bei 13,8 %. Eine del(17p) und/oder eine TP53-Mutation wiesen 22,9 % im Zanubrutinib-Arm bzw. 23,1 % im Ibrutinib-Arm auf.

Alle Patienten waren gemäß Einschlusskriterien vorbehandelt. Die meisten der Patienten hatten bereits eine Therapie mit einem Anti-CD20 Antikörper, einer alkylierenden Substanz (nicht Bendamustin) und einer Chemoimmuntherapie erhalten (je Therapie > 75 % pro Studienarm). Etwa die Hälfte der Patienten wurde außerdem bereits mit einem Purin-Analogen behandelt. Seltener wurden Patienten mit einem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)/Spleen Tyrosine Kinase (SYK)-Inhibitor, einem B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)-Inhibitor, einem immunmodulatorischen IMiD-Medikament (Immunomodulatory imide Drug, IMiD) oder Alemtuzumab vorbehandelt (jeweils < 6 % je Studienarm).

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie ALPINE handelt es sich um eine multizentrische Phase III-Studie Studie, die in 113 Studienzentren weltweit durchgeführt wurde. Die meisten Patienten wurden in Europa und Nordamerika eingeschlossen (Zanubrutinib-Arm: 76,5 %; Ibrutinib-Arm: 67,0 %) und sind überwiegend kaukasischer Abstammung (Zanubrutinib-Arm: 79,8 %; Ibrutinib-Arm: 83,1 %).

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 (46, 47).

Das mittlere Alter der Patienten in der Studie ALPINE betrug im Zanubrutinib-Arm 66,7 Jahre und im Ibrutinib-Arm 67,1 Jahre. Im Vergleich zur Patientenpopulation der retrospektiven Krankenkassen-Datenanalyse sind die Patienten der Studie ALPINE bei Studieneinschluss geringfügig jünger gewesen (47).

Durch die bei den Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigten iwCLL-Kriterien zur Diagnosestellung und zur Behandlungsbedürftigkeit der eingeschlossenen r/r Patienten mit CLL werden auch die Empfehlungen der in Deutschland geltenden DGHO-Leitlinie berücksichtigt. Darüber hinaus ist die Therapie mit Ibrutinib für die eingeschlossene Patientenpopulation (r/r CLL, BTK-naiv) gemäß DGHO-Leitlinie empfohlen (22).

Auf Basis der hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patientencharakteristika der ALPINE-Studienpopulation mit Patienten mit CLL in Deutschland sowie dem größtenteils kaukasischen Patientenkollektiv in der Studie ist davon auszugehen, dass die klinischen Ergebnisse der Studie ALPINE 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			
ALPINE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ALPINE ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase III-Studie. Die Randomisierung wurde mithilfe der interaktiven Sprachdialogtechnologie (Interactive Response Technology, IRT) im Verhältnis von 1:1 durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das Alter des Patienten (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), die geografische Region (China vs. nicht-China), der Status der Refraktärität (ja vs. nein) und der del(17p)/TP53-Mutationsstatus (vorhanden vs. nicht vorhanden) verwendet.

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 wird ohne Kenntnis der Behandlung durchgeführt. Zudem erfolgte für die Endpunkte PFS und Gesamtansprechen eine Auswertung durch eine IRC, um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung zu gewährleisten. Die Berichterstattung erfolgte auch für die anderen Endpunkte ergebnisunabhängig. In der Studie ALPINE konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. 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
ALPINE	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 OS

Studie	Operationalisierung
ALPINE	<p><u>Definition:</u> Das OS ist definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod aus 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> Die Erhebung erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> 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. 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
ALPINE	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 Analysen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. 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.

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

Studie	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
ALPINE	48/327 (14,7)	NE [NE; NE]	60/325 (18,5)	NE [NE; NE]	0,76 [0,51; 1,11] 0,1533

Datenschnitt: 08.08.2022

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 Ibrutinib-Arm.

d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

Zum Datenschnitt vom 08.08.2022 waren im Zanubrutinib-Arm 14,7 % und im Ibrutinib-Arm 18,5 % 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 Ibrutinib (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,51; 1,11]; p = 0,1533) (Tabelle 4-19).

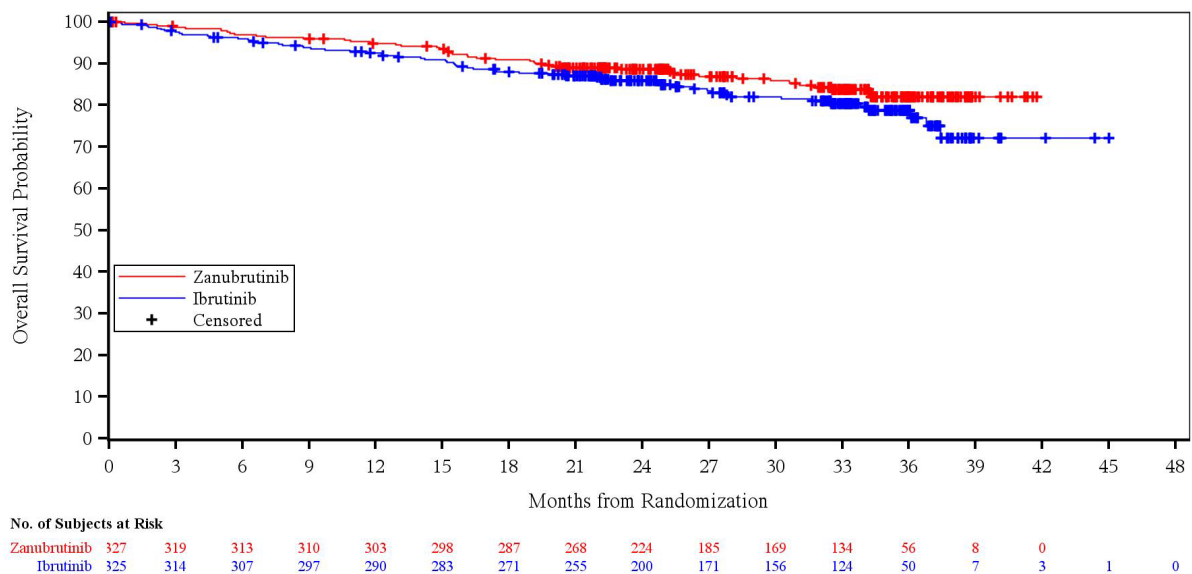


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

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
ALPINE	<p><u>Definition:</u> Das PFS ist definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patienten, bei denen kein Progressionsereignis festgestellt wurde, erfolgte eine Zensurierung aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression oder Tod zwischen zwei geplanten Krankheitsbewertungen: Datum des Todes oder der ersten Krankheitsbewertung, an der eine Krankheitsbewertung stattgefunden hat, je nachdem, was zuerst eintrat • Keine Krankheitsbewertung zur oder nach Baseline (und kein Tod): Datum der Randomisierung • Tod oder Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Krankheitsbewertung: Datum der letzten Krankheitsbewertung vor Eintreten des Todes oder Krankheitsprogression^a • Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression: Datum der letzten Krankheitsbewertung <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Krankheitsprogression wurde anschließend verblindet durch eine ICR gemäß den modifizierten iwCLL-Kriterien mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation bei Patienten mit SLL erhoben.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> 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. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
<p>a: Für Patienten deren Krankheitsbewertung alle 24 Wochen stattfand, galten 12 Monate als Bezugszeitraum. 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
ALPINE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PFS wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter und objektiver Kriterien ausgewertet. Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde durch eine ICR sichergestellt, sodass sich aufgrund des unverblindeten Studiendesigns kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Die Analysen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. 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

Studie	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	
ALPINE	88/327 (26,9)	NE [34,3; NE]	120/325 (36,9)	35,0 [33,2; 44,3]	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d 0,65 [0,49; 0,86] 0,0024

Datenschnitt: 08.08.2022

a: Anzahl an Patienten mit Krankheitsprogression oder 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 Ibrutinib-Arm.
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (45)

Für den Endpunkt PFS zeigte sich zum Datenschnitt vom 08.08.2022 ein statistisch signifikanter Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,86]; $p = 0,0024$). Im Zanubrutinib-Arm erlitten 26,9 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben. Im Kontrollarm wurde bei 36,9 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder das Ereignis Tod beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde im Zanubrutinib-Arm nicht erreicht und lag im Kontrollarm bei 35,0 Monaten (Tabelle 4-22).

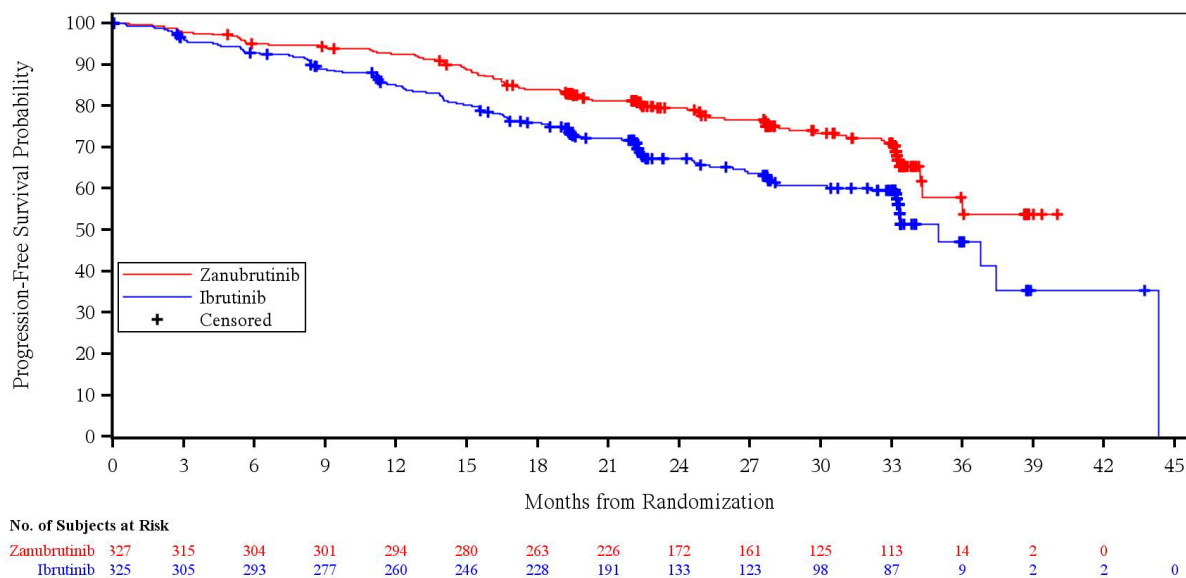


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

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

Studie	Operationalisierung
ALPINE	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtansprechen ist definiert als Anteil an Patienten mit CLL mit mindestens partiellem Ansprechen, definiert als CR/CRi+PR+ nodulare PR.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt sowie 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> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> 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
ALPINE	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 objektiver Kriterien durch eine verblindete ICR und zudem durch den Prüfarzt ausgewertet, sodass sich aufgrund des unverblindeten Studiendesigns kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Die Analysen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. 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

ALPINE	Zanubrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib vs. Ibrutinib		
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)	RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]
	p-Wert ^c				
Gesamtansprechen ICR	282/327 (86,2)	246/325 (75,7)	1,14 [1,05; 1,22]	2,01 [1,33; 3,03]	10,2 [4,3; 16,1]
			0,0007		
Gesamtansprechen Prüfarzt	273/327 (83,5)	241/325 (74,2)	1,12 [1,04; 1,22]	1,78 [1,20; 2,62]	9,2 [3,1; 15,4]
			0,0035		

Datenschnitt: 08.08.2022
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: (4)

In der Studienpopulation zeigten 282 Patienten (86,2 %) des Zanubrutinib-Arms und 246 Patienten des Kontrollarms (75,7 %) ein Gesamtansprechen gemäß verblindetem ICR (Tabelle 4-25). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (RR [95 %-KI]: 1,14 [1,05; 1,22]; p = 0,0007). Dieser signifikante Vorteil der Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zur Behandlung mit Ibrutinib konnte ebenfalls in der Analyse des vom Prüfarzt bestätigten Gesamtansprechens beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 1,12 [1,04; 1,22]; p = 0,0035).

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

Studie	Operationalisierung
ALPINE	<p><u>Definition:</u> 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> Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation, ab Zyklus 25 alle sechs Zyklen, bis zum Ende der Behandlung erhoben. Daraufhin erfolgte die Erhebung 30 (+7) Tage nach der letzten Behandlung, sowie alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> 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> Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem Ibrutinib-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> 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
ALPINE	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 gemäß dem ITT-Prinzip 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

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib
Baseline	327	325	315 (96,3)	315 (96,9)
Zyklus 4	318	306	296 (93,1)	282 (92,2)
Zyklus 7	307	292	278 (90,6)	260 (89,0)
Zyklus 10	301	280	277 (92,0)	255 (91,1)
Zyklus 13	296	271	276 (93,2)	254 (93,7)
Zyklus 16	291	254	272 (93,5)	238 (93,7)
Zyklus 19	277	237	257 (92,8)	225 (94,9)
Zyklus 22	271	230	258 (95,2)	218 (94,8)
Zyklus 25	240	198	223 (92,9)	189 (95,5)
Zyklus 28	196	156	165 (84,2)	128 (82,1)

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib
Zyklus 31	170	129	155 (91,2)	121 (93,8)
Zyklus 34	155	118	139 (89,7)	109 (92,4)
Zyklus 37	121	98	111 (91,7)	91 (92,9)
Zyklus 40	54	46	50 (92,6)	43 (93,5)
Zyklus 43	16	6	12 (75,0)	5 (83,3)
Zyklus 46	2	2	1 (50,0)	2 (100,0)
Zyklus 49	0	2	0 (0,0)	2 (100,0)

Datenschnitt: 08.08.2022

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: (4)

In Tabelle 4-28 sind die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS dargestellt. Die Rücklaufquote im Zanubrutinib-Arm lag bis einschließlich Zyklus 43 konstant über 75 %. Ab dem 46. Zyklus fiel diese auf 50,0 %, da nur wenige Patienten zum finalen Datenschnitt bis zu diesem Zyklus beobachtet wurden. Im Ibrutinib-Arm betrug die Rücklaufquote über alle 49 Zyklen hinweg über 80 %.

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

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
EQ-5D VAS	85/327 (26,0)	NE [NE; NE]	91/325 (28,0)	NE [35,9; NE]	0,80 [0,59; 1,07] 0,1279

Datenschnitt: 08.08.2022

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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet.

d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

In den Ereigniszeitanalysen zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes (MID \geq 15 Punkte) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-29).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden 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

ALPINE	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
EQ-5D VAS	309/327	71,0 (19,23)	5,7 (0,63)	302/325	72,9 (17,22)	4,1 (0,64)	1,6 [-0,2; 3,3] 0,0734	0,11 [-0,01; 0,24]
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-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: (4)								

Anhand der Tabelle 4-30 wird ersichtlich, dass für den Endpunkt EQ-5D VAS keine klinisch relevanten Veränderungen 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.

4.3.1.3.5 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)

Studie	Operationalisierung
ALPINE	<p><u>Definition:</u> 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.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation, ab Zyklus 25 alle sechs Zyklen, bis zum Ende der Behandlung. Daraufhin erfolgte die Erhebung 30 (+7) Tage nach der letzten Behandlung, sowie alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> 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> Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem Ibrutinib-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> 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
ALPINE	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 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)

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib
Baseline	327	325	315 (96,3)	312 (96,0)
Zyklus 4	318	306	294 (92,5)	275 (89,9)
Zyklus 7	307	292	275 (89,6)	256 (87,7)
Zyklus 10	301	280	277 (92,0)	252 (90,0)
Zyklus 13	296	271	279 (94,3)	250 (92,3)
Zyklus 16	291	254	275 (94,5)	237 (93,3)
Zyklus 19	277	237	257 (92,8)	222 (93,7)
Zyklus 22	271	230	256 (94,5)	217 (94,3)
Zyklus 25	240	198	224 (93,3)	186 (93,9)
Zyklus 28	196	156	162 (82,7)	126 (80,8)
Zyklus 31	170	129	155 (91,2)	120 (93,0)
Zyklus 34	155	118	138 (89,0)	108 (91,5)
Zyklus 37	121	98	111 (91,7)	91 (92,9)
Zyklus 40	54	46	49 (90,7)	43 (93,5)
Zyklus 43	16	6	12 (75,0)	5 (83,3)
Zyklus 46	2	2	1 (50,0)	2 (100,0)
Zyklus 49	0	2	0 (0,0)	2 (100,0)

Datenschnitt: 08.08.2022

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: (4)

Tabelle 4-33 zeigt die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen). Im Zanubrutinib-Arm lag die Rücklaufquote bis einschließlich Zyklus 43 deutlich über 70 %. Anschließend fiel die Rücklaufquote auf 50,0 % (Zyklus 46), da nur wenige Patienten zum finalen Datenschnitt bis zu diesem Zyklus beobachtet wurden. Im Kontrollarm belief sich die Rücklaufquote über alle 49 Zyklen hinweg konstant über 70 %.

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

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Fatigue	141/327 (43,1)	28,0 [22,6; NE]	136/325 (41,8)	30,4 [16,6; NE]	0,91 [0,72; 1,16] 0,4629
Übelkeit und Erbrechen	78/327 (23,9)	NE [36,0; NE]	75/325 (23,1)	NE [NE; NE]	0,87 [0,64; 1,20] 0,4041
Schmerzen	161/327 (49,2)	22,1 [16,6; 28,8]	160/325 (49,2)	14,1 [11,2; 19,6]	0,85 [0,69; 1,06] 0,1578
Appetitverlust	84/327 (25,7)	NE [NE; NE]	78/325 (24,0)	NE [NE; NE]	0,90 [0,66; 1,23] 0,5149
Diarrhö	73/327 (22,3)	NE [NE; NE]	89/325 (27,4)	NE [36,1; NE]	0,68 [0,50; 0,93] 0,0145
Dyspnoe	96/327 (29,4)	39,4 [NE; NE]	91/325 (28,0)	43,7 [34,8; NE]	0,96 [0,72; 1,28] 0,7785
Schlaflosigkeit	117/327 (35,8)	NE [30,5; NE]	111/325 (34,2)	NE [25,3; NE]	0,90 [0,70; 1,17] 0,4501
Obstipation	101/327 (30,9)	NE [36,0; NE]	81/325 (24,9)	36,3 [36,1; NE]	1,16 [0,87; 1,55] 0,3222
Finanzielle Schwierigkeiten	81/327 (24,8)	NE [NE; NE]	54/325 (16,6)	40,9 [40,9; NE]	1,40 [0,99; 1,97] 0,0565

Datenschnitt: 08.08.2022

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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet.

d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

Zum Datenschnitt vom 08.08.2022 zeigte sich bei der Analyse des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) für die Symptomskala Diarrhö (Zanubrutinib: 22,3 % vs. Ibrutinib: 27,4 %) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Zanubrutinib (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,93]; $p = 0,0145$). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) wurde nicht erreicht (Tabelle 4-34).

Bei den weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation, Finanzielle Schwierigkeiten) waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Zanubrutinib und Ibrutinib zu verzeichnen (Tabelle 4-34).

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

ALPINE	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
Fatigue	309/327	33,0 (23,29)	-10,8 (0,80)	300/325	31,4 (23,06)	-10,3 (0,82)	0,3 [-2,0; 2,5] 0,8246	0,01 [-0,11; 0,14]
Übelkeit und Erbrechen	309/327	3,2 (9,00)	-0,8 (0,25)	300/325	3,2 (8,19)	-0,7 (0,26)	-0,1 [-0,8; 0,6] 0,7716	-0,01 [-0,11; 0,08]
Schmerzen	309/327	19,0 (22,61)	-3,4 (0,78)	300/325	20,2 (23,37)	-3,0 (0,80)	-0,4 [-2,5; 1,8] 0,7401	-0,02 [-0,14; 0,10]
Appetitverlust	309/327	12,1 (21,77)	-5,4 (0,65)	300/325	11,3 (22,09)	-3,2 (0,66)	-2,2 [-4,0; -0,4] 0,0178	-0,14 [-0,25; -0,02]
Diarrhö	309/327	9,1 (17,53)	-2,5 (0,56)	300/325	5,9 (13,85)	-0,5 (0,57)	-2,0 [-3,6; -0,5] 0,0101	-0,14 [-0,25; -0,03]
Dyspnoe	309/327	20,6 (25,97)	-6,7 (0,71)	300/325	18,2 (24,86)	-6,7 (0,73)	0,0 [-2,0; 1,9] 0,9865	0,00 [-0,11; 0,11]
Schlaflosigkeit	309/327	27,2 (29,21)	-6,6 (0,95)	300/325	24,6 (29,37)	-6,4 (0,97)	-0,3 [-2,9; 2,4] 0,8487	-0,01 [-0,13; 0,11]
Obstipation	309/327	9,7 (20,44)	-0,9 (0,64)	300/325	7,8 (16,99)	-1,8 (0,66)	0,9 [-0,9; 2,6] 0,3400	0,06 [-0,06; 0,17]

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

ALPINE	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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	309/327	33,0 (23,29)	-10,8 (0,80)	300/325	31,4 (23,06)	-10,3 (0,82)	0,3 [-2,0; 2,5] 0,8246	0,01 [-0,11; 0,14]
<p>Datenschnitt: 08.08.2022</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 Ibrutinib-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: (4)</p>								

Anhand der Tabelle 4-39 wird ersichtlich, dass für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen keine klinisch relevanten Veränderungen 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)

Studie	Operationalisierung
ALPINE	<p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, welcher 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> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation, ab Zyklus 25 alle sechs Zyklen, bis zum Ende der Behandlung. Daraufhin erfolgte die Erhebung 30 (+7) Tage nach der letzten Behandlung, sowie alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> 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> Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe des Cox-Regressionsmodells mit dem Ibrutinib-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> 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 allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen 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
ALPINE	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 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) erfolgte unverblindet durch die Patienten. Die Analysen wurden gemäß dem ITT-Prinzip und mithilfe adäquater statistischer Methoden durchgeführt. Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und 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 Funktionsskalen 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 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib
Baseline	327	325	315 (96,3)	312 (96,0)
Zyklus 4	318	306	294 (92,5)	275 (89,9)
Zyklus 7	307	292	275 (89,6)	256 (87,7)
Zyklus 10	301	280	277 (92,0)	252 (90,0)
Zyklus 13	296	271	279 (94,3)	250 (92,3)
Zyklus 16	291	254	275 (94,5)	237 (93,3)
Zyklus 19	277	237	257 (92,8)	222 (93,7)
Zyklus 22	271	230	256 (94,5)	217 (94,3)
Zyklus 25	240	198	224 (93,3)	186 (93,9)
Zyklus 28	196	156	162 (82,7)	126 (80,8)
Zyklus 31	170	129	155 (91,2)	120 (93,0)
Zyklus 34	155	118	138 (89,0)	108 (91,5)
Zyklus 37	121	98	111 (91,7)	91 (92,9)
Zyklus 40	54	46	49 (90,7)	43 (93,5)

Datenschnitt: 08.08.2022

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: (4)

Die Rücklaufquoten zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) sind Tabelle 4-38 zu entnehmen. Analog zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 lagen die Rücklaufquoten zu den Funktionsskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand im Zanubrutinib-Arm bis einschließlich Zyklus 43 deutlich über 70 %. Die Rücklaufquote im Ibrutinib-Arm lag über alle 49 Zyklen hinweg konstant über 70 %.

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

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Allgemeiner Gesundheitszustand	119/327 (36,4)	39,4 [33,2; NE]	116/325 (35,7)	NE [24,9; NE]	0,89 [0,69; 1,15] 0,3658
Physische Funktion	118/327 (36,1)	NE [33,1; NE]	105/325 (32,3)	NE [31,4; NE]	0,96 [0,74; 1,25] 0,7681
Rollenfunktion	148/327 (45,3)	30,2 [19,9; NE]	130/325 (40,0)	30,5 [19,4; NE]	1,01 [0,80; 1,28] 0,9199
Kognitive Funktion	166/327 (50,8)	22,1 [14,3; 25,0]	138/325 (42,5)	24,9 [16,7; NE]	1,09 [0,87; 1,36] 0,4700
Emotionale Funktion	107/327 (32,7)	NE [36,0; NE]	91/325 (28,0)	NE [NE; NE]	1,02 [0,77; 1,35] 0,8728
Soziale Funktion	142/327 (43,4)	27,7 [22,1; NE]	107/325 (32,9)	43,7 [30,6; NE]	1,23 [0,96; 1,59] 0,1018
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

Die Ereigniszeitanalysen der Einzelkomponenten des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) 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 4-39).

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

ALPINE	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
Allgemeiner Gesundheitszustand	309/327	67,1 (18,58)	6,1 (0,67)	300/325	69,1 (19,01)	5,2 (0,69)	0,9 [-1,0; 2,8] 0,3374	0,06 [-0,06; 0,18]
Physische Funktion	309/327	80,2 (17,99)	4,1 (0,66)	300/325	81,5 (18,00)	3,6 (0,68)	0,5 [-1,3; 2,4] 0,5716	0,04 [-0,09; 0,17]
Rollenfunktion	309/327	80,3 (25,19)	4,6 (0,79)	300/325	82,8 (23,56)	4,7 (0,81)	-0,1 [-2,3; 2,1] 0,9076	-0,01 [-0,12; 0,11]
Kognitive Funktion	309/327	85,1 (19,01)	-0,3 (0,64)	300/325	85,3 (18,76)	0,8 (0,66)	-1,1 [-2,8; 0,7] 0,2384	-0,07 [-0,19; 0,05]
Emotionale Funktion	309/327	81,6 (18,44)	3,8 (0,65)	300/325	82,5 (17,42)	4,2 (0,67)	-0,3 [-2,2; 1,5] 0,7055	-0,02 [-0,15; 0,10]
Soziale Funktion	309/327	83,2 (22,33)	4,9 (0,72)	299/325	82,9 (21,45)	6,1 (0,74)	-1,2 [-3,2; 0,8] 0,2317	-0,07 [-0,19; 0,05]

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

ALPINE	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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: 08.08.2022</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 Ibrutinib-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: (4)</p>								

Anhand der Tabelle 4-40 wird ersichtlich, dass keine klinisch relevanten Veränderungen des EORTC QLQ-C30 für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen 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
ALPINE	<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 unverblindet durch den Prüfarzt während der gesamten Behandlungsdauer bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. 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.</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. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Regressionsmodell mit dem Ibrutinib-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. 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
ALPINE						
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

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
UE	318/324 (98,1)	0,7 [0,6; 0,9]	321/324 (99,1)	0,5 [0,4; 0,7]	0,83 [0,71; 0,97] 0,0217
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	218/324 (67,3)	14,0 [10,8; 16,6]	228/324 (70,4)	11,1 [8,1; 12,7]	0,88 [0,73; 1,05] 0,1626
SUE	136/324 (42,0)	NE [30,4; NE]	162/324 (50,0)	26,5 [22,4; 32,3]	0,72 [0,57; 0,91] 0,0048
Therapieabbrüche aufgrund von UE	50/324 (15,4)	NE [NE; NE]	72/324 (22,2)	NE [NE; NE]	0,61 [0,43; 0,88] 0,0075
UE, die zum Tod führten	33/324 (10,2)	NE [NE; NE]	36/324 (11,1)	NE [NE; NE]	0,80 [0,50; 1,29] 0,3661
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

In Tabelle 4-43 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten für die UE zum Datenschnitt 08.08.2022 dargestellt. Für UE (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,71; 0,97]; p = 0,0217), SUE (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,91]; p = 0,0048) sowie für Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,88]; p = 0,0075) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib gegenüber der Behandlung mit Ibrutinib verzeichnet werden. Dieser Vorteil zeigte sich numerisch auch für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), jedoch war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,73; 1,05]; p = 0,1626). Für UE, die zum Tod führten, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,50; 1,29]; p = 0,3661).

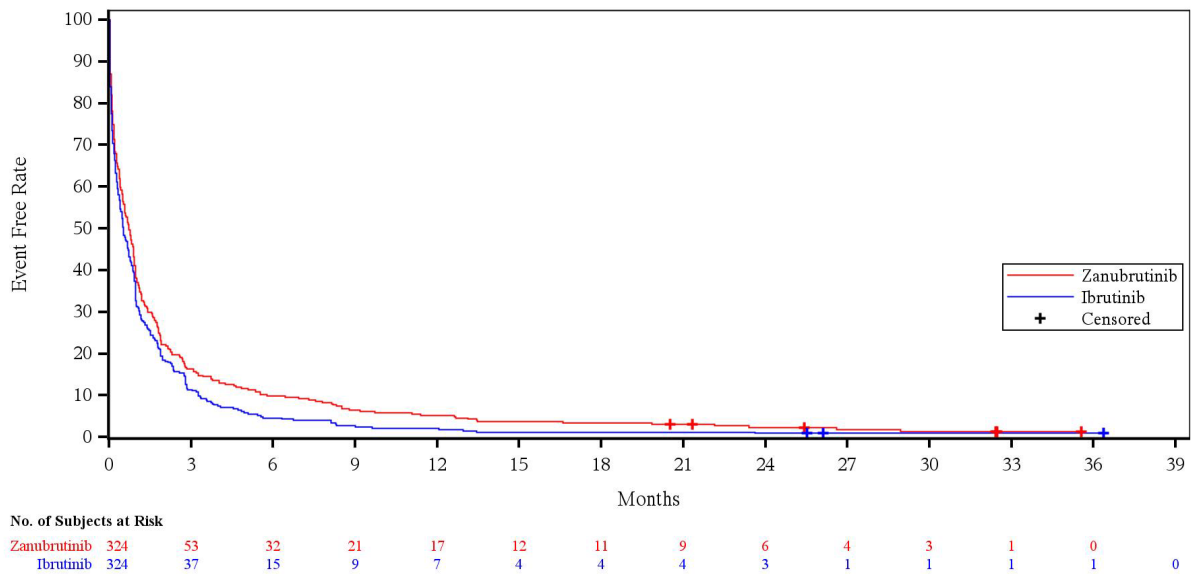


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

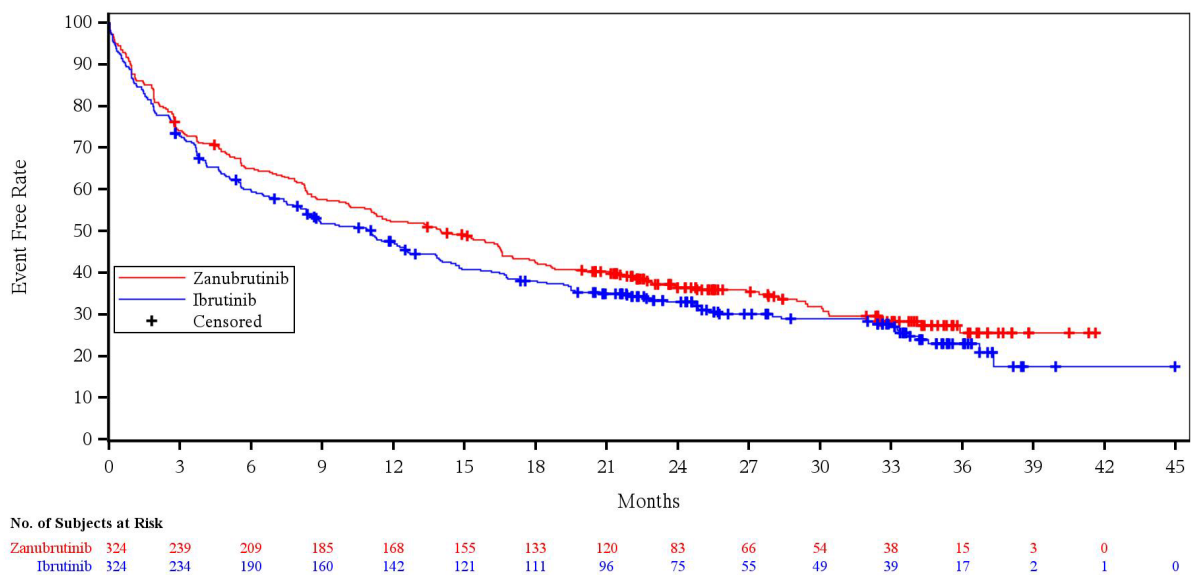


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

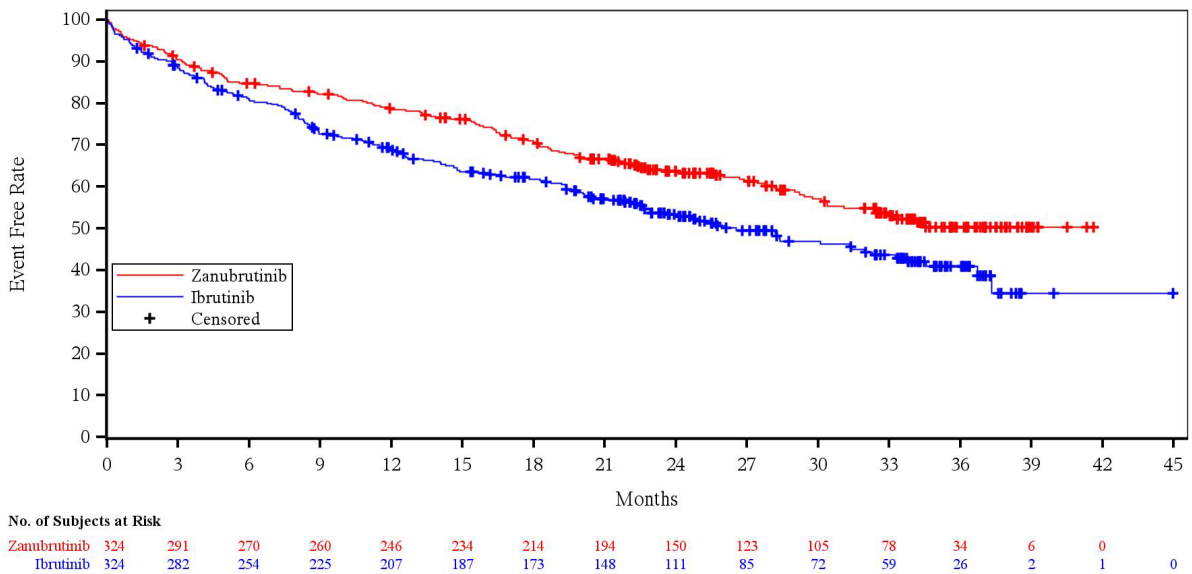


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

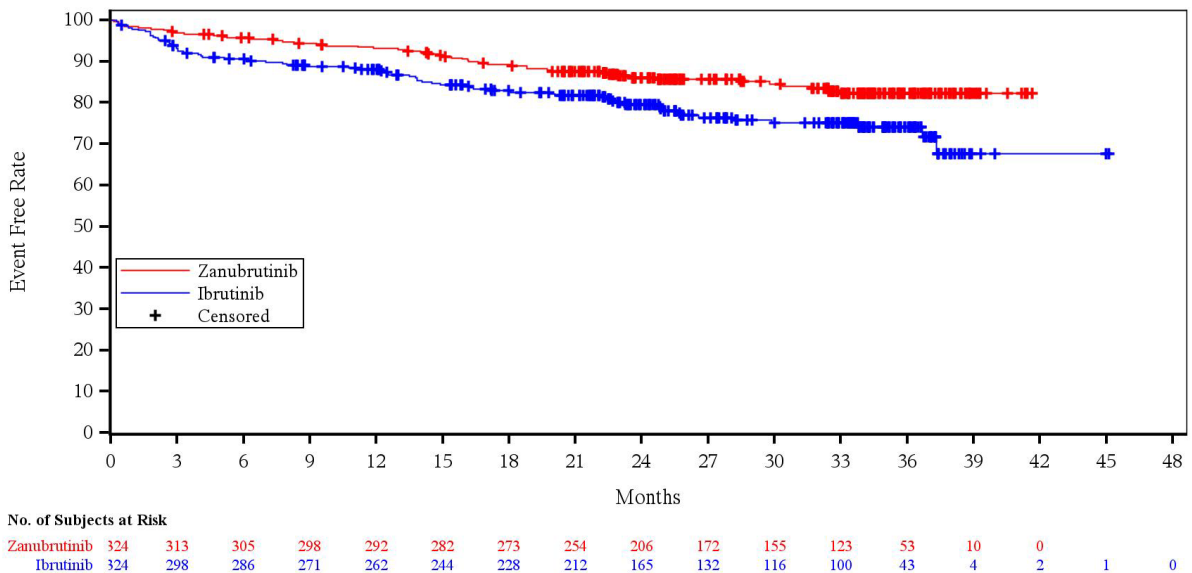


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

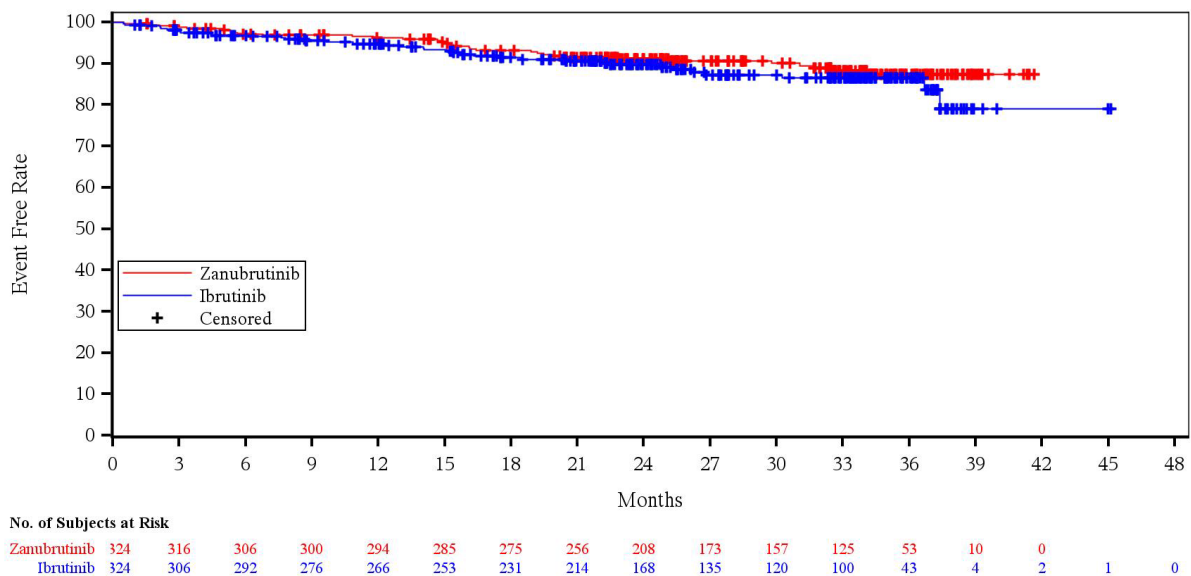


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

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

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	133/324 (41,0)	NE [NE; NE]	128/324 (39,5)	NE [NE; NE]	1,01 [0,79; 1,28] 0,9575
<i>Anämie</i>	49/324 (15,1)	NE [NE; NE]	51/324 (15,7)	NE [NE; NE]	0,92 [0,62; 1,36] 0,6580
<i>Neutropenie</i>	74/324 (22,8)	NE [NE; NE]	59/324 (18,2)	NE [NE; NE]	1,21 [0,86; 1,71] 0,2662
<i>Thrombozytopenie</i>	32/324 (9,9)	NE [NE; NE]	31/324 (9,6)	NE [NE; NE]	0,97 [0,59; 1,59] 0,9067
Herzerkrankungen	69/324 (21,3)	NE [NE; NE]	96/324 (29,6)	NE [NE; NE]	0,63 [0,47; 0,86] 0,0036
<i>Vorhofflimmern</i>	15/324 (4,6)	NE [NE; NE]	40/324 (12,3)	NE [NE; NE]	0,33 [0,18; 0,60] 0,0001
<i>Palpitationen</i>	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,28; 1,52] 0,3125
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28/324 (8,6)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	1,88 [0,99; 3,57] 0,0502
<i>Vertigo</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	5/324 (1,5)	NE [NE; NE]	1,86 [0,63; 5,44] 0,2511
Augenerkrankungen	43/324 (13,3)	NE [NE; NE]	33/324 (10,2)	NE [NE; NE]	1,19 [0,76; 1,88] 0,4450
<i>Katarakt</i>	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	8/324 (2,5)	NE [NE; NE]	1,24 [0,50; 3,08] 0,6447

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	163/324 (50,3)	24,2 [14,3; NE]	179/324 (55,2)	12,5 [7,3; 24,4]	0,81 [0,66; 1,01] 0,0575
<i>Abdominalschmerz</i>	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	16/324 (4,9)	NE [NE; NE]	1,14 [0,59; 2,22] 0,6969
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	4/324 (1,2)	NE [NE; NE]	2,64 [0,84; 8,30] 0,0836
<i>Obstipation</i>	22/324 (6,8)	NE [NE; NE]	24/324 (7,4)	NE [NE; NE]	0,84 [0,47; 1,49] 0,5436
<i>Diarrhö</i>	52/324 (16,0)	NE [NE; NE]	78/324 (24,1)	NE [NE; NE]	0,59 [0,41; 0,83] 0,0027
<i>Dyspepsie</i>	21/324 (6,5)	NE [NE; NE]	21/324 (6,5)	NE [NE; NE]	0,93 [0,51; 1,71] 0,8238
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	15/324 (4,6)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	1,00 [0,48; 2,07] 0,9988
<i>Mundulzeration</i>	5/324 (1,5)	NE [NE; NE]	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	0,48 [0,16; 1,40] 0,1705
<i>Übelkeit</i>	26/324 (8,0)	NE [NE; NE]	31/324 (9,6)	NE [NE; NE]	0,81 [0,48; 1,36] 0,4168
<i>Erbrechen</i>	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	26/324 (8,0)	NE [NE; NE]	0,67 [0,37; 1,20] 0,1742
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	107/324 (33,0)	NE [NE; NE]	129/324 (39,8)	NE [NE; NE]	0,74 [0,58; 0,96] 0,0246
<i>Asthenie</i>	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	2,06 [0,93; 4,55] 0,0687
<i>Fatigue</i>	31/324 (9,6)	NE [NE; NE]	43/324 (13,3)	43,4 [NE; NE]	0,68 [0,43; 1,08] 0,0991
<i>Ödem peripher</i>	20/324 (6,2)	NE [NE; NE]	23/324 (7,1)	NE [NE; NE]	0,78 [0,43; 1,42] 0,4194

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>Periphere Schwellung</i>	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	23/324 (7,1)	NE [NE; NE]	0,52 [0,26; 1,03] 0,0565
<i>Fieber</i>	27/324 (8,3)	NE [NE; NE]	33/324 (10,2)	43,9 [43,9; NE]	0,78 [0,47; 1,30] 0,3327
Leber- und Gallenerkrankungen	16/324 (4,9)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	1,13 [0,55; 2,36] 0,7353
Erkrankungen des Immunsystems	20/324 (6,2)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	1,34 [0,68; 2,66] 0,3979
<i>Hypogamma- globulinämie</i>	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	7/324 (2,2)	NE [NE; NE]	1,44 [0,56; 3,73] 0,4450
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231/324 (71,3)	11,8 [9,5; 15,7]	237/324 (73,1)	8,2 [6,2; 11,0]	0,83 [0,69; 0,99] 0,0394
<i>Bronchitis</i>	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	0,61 [0,30; 1,24] 0,1698
<i>COVID-19</i>	75/324 (23,1)	NE [38,5; NE]	58/324 (17,9)	NE [NE; NE]	1,10 [0,78; 1,55] 0,5864
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	25/324 (7,7)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	1,55 [0,80; 2,97] 0,1888
<i>Zellulitis</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	0,70 [0,31; 1,61] 0,4012
<i>Konjunktivitis</i>	5/324 (1,5)	NE [NE; NE]	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	0,45 [0,15; 1,33] 0,1379
<i>Herpes zoster</i>	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	8/324 (2,5)	NE [NE; NE]	1,32 [0,54; 3,24] 0,5380
<i>Infektion der unteren Atemwege</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	8/324 (2,5)	NE [NE; NE]	1,17 [0,46; 2,98] 0,7338
<i>Nasopharyngitis</i>	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	1,11 (0,46; 2,68) 0,8161

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>Oraler Herpes</i>	4/324 (1,2)	NE [NE; NE]	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	0,32 [0,10; 1,00] 0,0380
<i>Paronychie</i>	4/324 (1,2)	NE [NE; NE]	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	0,36 [0,11; 1,16] 0,0741
<i>Pharyngitis</i>	6/324 (1,9)	NE [NE; NE]	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	0,51 [0,19; 1,39] 0,1831
<i>Pneumonie</i>	34/324 (10,5)	NE [NE; NE]	40/324 (12,3)	NE [NE; NE]	0,77 [0,49; 1,21] 0,2553
<i>Sinusitis</i>	15/324 (4,6)	NE [NE; NE]	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	1,14 [0,53; 2,44] 0,7314
<i>Hautinfektion</i>	6/324 (1,9)	NE [NE; NE]	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	0,50 [0,19; 1,36] 0,1654
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	68/324 (21,0)	NE [NE; NE]	46/324 (14,2)	NE [NE; NE]	1,42 [0,98; 2,07] 0,0629
<i>Harnwegsinfektion</i>	31/324 (9,6)	NE [NE; NE]	30/324 (9,3)	NE [NE; NE]	0,96 [0,58; 1,58] 0,8624
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	97/324 (29,9)	NE [NE; NE]	86/324 (26,5)	NE [NE; NE]	1,09 [0,82; 1,46] 0,5450
<i>Kontusion</i>	44/324 (13,6)	NE [NE; NE]	34/324 (10,5)	NE [NE; NE]	1,28 [0,82; 2,00] 0,2830
<i>Sturz</i>	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	18/324 (5,6)	NE [NE; NE]	0,69 [0,34; 1,40] 0,3025
<i>Hauteinriss</i>	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	3/324 (0,9)	NE [NE; NE]	3,43 [0,96; 12,30] 0,0440
Untersuchungen	99/324 (30,6)	NE [NE; NE]	101/324 (31,2)	NE [38,3; NE]	0,90 [0,68; 1,19] 0,4522
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	0,62 [0,27; 1,46] 0,2697

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>Aspartat- Aminotransferase erhöht</i>	3/324 (0,9)	NE [NE; NE]	11/324 (3,4)	NE [38,3; NE]	0,23 [0,06; 0,84] 0,0158
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	15/324 (4,6)	NE [39,2; NE]	8/324 (2,5)	NE [NE; NE]	1,71 [0,72; 4,05] 0,2146
<i>Blutdruck erhöht</i>	7/324 (2,2)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	0,44 [0,18; 1,09] 0,0666
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	25/324 (7,7)	NE [NE; NE]	21/324 (6,5)	NE [NE; NE]	1,14 [0,64; 2,04] 0,6567
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	20/324 (6,2)	NE [NE; NE]	0,60 [0,30; 1,21] 0,1520
<i>Gewicht erniedrigt</i>	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	1,28 [0,64; 2,55] 0,4878
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	85/324 (26,2)	NE [NE; NE]	89/324 (27,5)	NE [NE; NE]	0,87 [0,64; 1,17] 0,3421
<i>Appetit vermindert</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	20/324 (6,2)	NE [NE; NE]	0,46 [0,21; 0,98] 0,0380
<i>Gicht</i>	3/324 (0,9)	NE [NE; NE]	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	0,29 [0,08; 1,05] 0,0445
<i>Hyperurikämie</i>	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	0,59 [0,29; 1,22] 0,1488
<i>Hypokaliämie</i>	18/324 (5,6)	NE [NE; NE]	16/324 (4,9)	NE [NE; NE]	1,06 [0,54; 2,07] 0,8735
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	119/324 (36,7)	NE [37,8; NE]	130/324 (40,1)	NE [30,2; NE]	0,77 [0,60; 0,99] 0,0438
<i>Arthralgie</i>	47/324 (14,5)	NE [NE; NE]	53/324 (16,4)	NE [NE; NE]	0,80 [0,54; 1,19] 0,2678
<i>Rückenschmerzen</i>	21/324 (6,5)	NE [NE; NE]	23/324 (7,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,46; 1,51] 0,5502

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>Muskelspasmen</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	41/324 (12,7)	NE [NE; NE]	0,22 [0,11; 0,43] < 0,0001
<i>Myalgie</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	0,79 [0,34; 1,83] 0,5846
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	20/324 (6,2)	NE [NE; NE]	24/324 (7,4)	NE [NE; NE]	0,76 [0,42; 1,38] 0,3670
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neu- bildungen (einschl. Zysten und Polypen)	52/324 (16,0)	NE [NE; NE]	55/324 (17,0)	NE [NE; NE]	0,81 [0,56; 1,19] 0,2894
<i>Basalzellkarzinom</i>	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	0,82 [0,36; 1,85] 0,6252
<i>Plattenepithelkarzinom der Haut</i>	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,35; 1,64] 0,4799
Erkrankungen des Nervensystems	102/324 (31,5)	NE [NE; NE]	100/324 (30,9)	NE [NE; NE]	0,96 [0,73; 1,26] 0,7659
<i>Schwindelgefühl</i>	27/324 (8,3)	NE [NE; NE]	23/324 (7,1)	NE [NE; NE]	1,12 [0,64; 1,96] 0,6824
<i>Kopfschmerzen</i>	28/324 (8,6)	NE [NE; NE]	31/324 (9,6)	NE [NE; NE]	0,85 [0,51; 1,41] 0,5218
<i>Parästhesie</i>	3/324 (0,9)	NE [NE; NE]	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	0,28 [0,08; 1,03] 0,0417
<i>Synkope</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	7/324 (2,2)	NE [NE; NE]	1,33 [0,50; 3,49] 0,5647
Psychiatrische Erkrankungen	39/324 (12,0)	NE [NE; NE]	44/324 (13,6)	43,5 [43,5; NE]	0,83 [0,54; 1,28] 0,4002
<i>Angst</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	0,82 [0,35; 1,92] 0,6434
<i>Depression</i>	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	8/324 (2,5)	NE [NE; NE]	1,18 [0,47; 3,00] 0,7245

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>Schlaflosigkeit</i>	16/324 (4,9)	NE [NE; NE]	17/324 (5,2)	43,5 [43,5; NE]	0,90 [0,45; 1,81] 0,7771
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41/324 (12,7)	NE [NE; NE]	46/324 (14,2)	NE [NE; NE]	0,83 [0,54; 1,26] 0,3755
<i>Hämaturie</i>	15/324 (4,6)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	1,07 [0,51; 2,26] 0,8492
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	24/324 (7,4)	NE [NE; NE]	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	2,49 [1,16; 5,35] 0,0159
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	109/324 (33,6)	NE [38,8; NE]	117/324 (36,1)	NE [34,4; NE]	0,86 [0,67; 1,12] 0,2759
<i>Husten</i>	38/324 (11,7)	NE [NE; NE]	34/324 (10,5)	NE [NE; NE]	1,06 [0,67; 1,68] 0,8072
<i>Dyspnoe</i>	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	0,79 [0,35; 1,76] 0,5551
<i>Epistaxis</i>	24/324 (7,4)	NE [NE; NE]	22/324 (6,8)	NE [NE; NE]	1,06 [0,59; 1,88] 0,8556
<i>Schmerzen im Oropharynx</i>	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	0,84 [0,34; 2,08] 0,7102
<i>Husten mit Auswurf</i>	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	1,11 [0,46; 2,69] 0,8166
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	138/324 (42,6)	NE [27,6; NE]	144/324 (44,4)	31,8 [18,1; NE]	0,89 [0,70; 1,12] 0,3299
<i>Petechien</i>	29/324 (9,0)	NE [NE; NE]	15/324 (4,6)	NE [NE; NE]	1,93 [1,03; 3,59] 0,0359
<i>Pruritus</i>	21/324 (6,5)	NE [NE; NE]	8/324 (2,5)	NE [NE; NE]	2,51 [1,11; 5,68] 0,0216
<i>Ausschlag</i>	33/324 (10,2)	NE [NE; NE]	40/324 (12,3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,48; 1,21] 0,2418

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>Ausschlag makulopapulös</i>	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	7/324 (2,2)	NE [NE; NE]	1,62 [0,64; 4,11] 0,3084
Gefäßerkrankungen	96 /324 (29,6)	NE [NE; NE]	98/324 (30,2)	NE [NE; NE]	0,89 [0,67; 1,17] 0,4014
<i>Hämatom</i>	15/324 (4,6)	NE [NE; NE]	16/324 (4,9)	NE [NE; NE]	0,90 [0,44; 1,82] 0,7630
<i>Hypertonie</i>	71 /324 (21,9)	NE [NE; NE]	64 /324 (19,8)	NE [NE; NE]	1,02 [0,73; 1,43] 0,9051

Datenschnitt: 08.08.2022

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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet.
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

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

- SOC Herzerkrankungen (Zanubrutinib: 21,3 % vs. Ibrutinib: 29,6 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,86]; p = 0,0036
 - PT Vorhofflimmern (Zanubrutinib: 4,6 % vs. Ibrutinib: 12,3 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,33 [0,18; 0,60]; p = 0,0001
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - PT Diarrhö (Zanubrutinib: 16,0 % vs. Ibrutinib-Arm: 24,1 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,59 [0,41; 0,83]; p = 0,0027
- SOC Allgemeine Erkrankungen (Zanubrutinib: 33,0 % vs. Ibrutinib: 39,8 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,74 [0,58; 0,96]; p = 0,0246
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Zanubrutinib: 71,3 % vs. Ibrutinib: 73,1 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,83 [0,69; 0,99]; p = 0,0394
 - PT Orale Herpes (Zanubrutinib: 1,2 % vs. Ibrutinib: 3,7 %)
 - HR [95 %-KI]: 0,32 [0,10; 1,00]; p = 0,0380

- SOC Untersuchungen
 - PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (Zanubrutinib: 0,9 % vs. Ibrutinib: 3,4 %)
HR [95 %-KI]: 0,23 [0,06; 0,84]; p = 0,0158
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - PT Appetit vermindert (Zanubrutinib: 3,1 % vs. Ibrutinib: 6,2 %)
HR [95 %-KI]: 0,46 [0,21; 0,98]; p = 0,0380
 - PT Gicht (Zanubrutinib: 0,9 % vs. Ibrutinib: 3,1 %)
HR [95 %-KI]: 0,29 [0,08; 1,05]; p = 0,0445
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Zanubrutinib: 36,7 % vs. Ibrutinib: 40,1 %)
HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99]; p = 0,0438
 - PT Muskelspasmen (Zanubrutinib: 3,1 % vs. Ibrutinib: 12,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,43]; p < 0,0001
- SOC Erkrankungen des Nervensystems
 - PT Parästhesie (Zanubrutinib: 0,9 % vs. Ibrutinib: 3,1 %)
HR [95 %-KI]: 0,28 [0,08; 1,03]; p = 0,0417

In der Auswertung der UE jeglichen Schweregrades traten folgende SOC oder PT häufiger bei Patienten des Zanubrutinib-Arms als bei Patienten des Ibrutinib-Arms auf, mit statistisch signifikantem Unterschied zuungunsten von Zanubrutinib (Tabelle 4-44).

- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
 - PT Hauteinriss (Zanubrutinib: 3,4 % vs. Ibrutinib: 0,9 %)
HR [95 %-KI]: 3,43 [0,96; 12,30]; p = 0,0440
- SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Zanubrutinib: 7,4 % vs. Ibrutinib: 2,8 %)
HR [95 %-KI]: 2,49 [1,16; 5,35]; p = 0,0159
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
 - PT Petechien (Zanubrutinib: 9,0 % vs. Ibrutinib: 4,6 %)
HR [95 %-KI]: 1,93 [1,03; 3,59]; p = 0,0359
 - PT Pruritus (Zanubrutinib: 6,5 % vs. Ibrutinib: 2,5 %)
HR [95 %-KI]: 2,51 [1,11; 5,68]; p = 0,0216

Für alle weiteren in Tabelle 4-45 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

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66/324 (20,4)	NE [NE; NE]	64/324 (19,8)	NE [NE; NE]	0,97 [0,69; 1,37] 0,8609
<i>Neutropenie</i>	52/324 (16,0)	NE [NE; NE]	45/324 (13,9)	NE [NE; NE]	1,09 [0,73; 1,62] 0,6777
Herzerkrankungen	17/324 (5,2)	NE [NE; NE]	31/324 (9,6)	NE [NE; NE]	0,49 [0,27; 0,89] 0,0159
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15/324 (4,6)	NE [NE; NE]	17/324 (5,2)	NE [NE; NE]	0,80 [0,40; 1,60] 0,5218
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	86/324 (26,5)	NE [NE; NE]	91/324 (28,1)	NE [37,3; NE]	0,82 [0,61; 1,10] 0,1752
<i>COVID-19</i>	22/324 (6,8)	NE [NE; NE]	16/324 (4,9)	NE [NE; NE]	1,17 [0,61; 2,23] 0,6303
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	23/324 (7,1)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	1,53 [0,78; 3,03] 0,2145
<i>Pneumonie</i>	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	26/324 (8,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,36; 1,18] 0,1580
Untersuchungen	33/324 (10,2)	NE [NE; NE]	39/324 (12,0)	NE [38,3; NE]	0,76 [0,48; 1,21] 0,2517
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	17/324 (5,2)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	1,14 [0,56; 2,32] 0,7069
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	1,60 [0,76; 3,36] 0,2109
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neu- bildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23/324 (7,1)	NE [NE; NE]	22/324 (6,8)	NE [NE; NE]	0,91 [0,50; 1,63] 0,7412

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Gefäßerkrankungen	51/324 (15,7)	NE [NE; NE]	41/324 (12,7)	NE [NE; NE]	1,15 [0,76; 1,74] 0,4961
<i>Hypertonie</i>	48/324 (14,8)	NE [NE; NE]	36/324 (11,1)	NE [NE; NE]	1,24 [0,81; 1,91] 0,3238

Datenschnitt: 08.08.2022

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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet.
d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

In der Auswertung der schweren UE trat für folgende SOC ein statistisch signifikanter Vorteil von Zanubrutinib auf (Tabelle 4-45):

- SOC Herzerkrankungen (Zanubrutinib: 5,2 % vs. Ibrutinib: 9,6 %)

HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,89]; p = 0,0159

Für alle weiteren in Tabelle 4-45 gezeigten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 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

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Herzerkrankungen	6/324 (1,9)	NE [NE; NE]	25/324 (7,7)	NE [NE; NE]	0,21 [0,09; 0,51] 0,0002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80/324 (24,7)	NE [NE; NE]	82/324 (25,3)	NE [NE; NE]	0,85 [0,63; 1,16] 0,3181
<i>COVID-19</i>	18/324 (5,6)	NE [NE; NE]	16/324 (4,9)	NE [NE; NE]	0,96 [0,49; 1,88] 0,8988
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	24/324 (7,4)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	1,60 [0,82; 3,15] 0,1676
<i>Pneumonie</i>	18/324 (5,6)	NE [NE; NE]	25/324 (7,7)	NE [NE; NE]	0,65 [0,35; 1,19] 0,1601
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neu- bildungen (einschl. Zysten und Polypen)	25/324 (7,7)	NE [NE; NE]	24/324 (7,4)	NE [NE; NE]	0,89 [0,51; 1,56] 0,6872
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

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

- SOC Herzerkrankungen (Zanubrutinib: 1,9 % vs. Ibrutinib: 7,7 %)

HR [95 %-KI]: 0,21 [0,09; 0,51]; p = 0,0002

Für alle weiteren in Tabelle 4-45 gezeigten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 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 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Anämie	50/324 (15,4)	NE [NE; NE]	53/324 (16,4)	NE [NE; NE]	0,90 [0,61; 1,32] 0,5846
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	17/324 (5,2)	NE [NE; NE]	43/324 (13,3)	NE [NE; NE]	0,35 [0,20; 0,61] 0,0001
Blutungen	137/324 (42,3)	NE [30,6; NE]	134/324 (41,4)	NE [20,5; NE]	1,01 [0,80; 1,28] 0,9280
Schwere Blutungen	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	14/324 (4,3)	NE [NE; NE]	0,79 [0,36; 1,70] 0,5400
Hypertonie	76/324 (23,5)	NE [NE; NE]	74/324 (22,8)	NE [NE; NE]	0,92 [0,67; 1,27] 0,6241
Infektionen	231/324 (71,3)	11,8 [9,5; 15,7]	237/324 (73,1)	8,2 [6,2; 11,0]	0,83 [0,69; 0,99] 0,0394
Opportunistische Infektionen	7/324 (2,2)	NE [NE; NE]	10/324 (3,1)	NE [NE; NE]	0,63 [0,24; 1,65] 0,3403
Neutropenie	95/324 (29,3)	NE [NE; NE]	79/324 (24,4)	NE [NE; NE]	1,18 [0,88; 1,60] 0,2659
Zweiter Primärtumor	40/324 (12,3)	NE [NE; NE]	43/324 (13,3)	NE [NE; NE]	0,81 [0,53; 1,24] 0,3311
Hautkrebs	21/324 (6,5)	NE [NE; NE]	28/324 (8,6)	NE [NE; NE]	0,66 [0,37; 1,16] 0,1409
Thrombozytopenie	42/324 (13,0)	NE [NE; NE]	50/324 (15,4)	NE [NE; NE]	0,78 [0,52; 1,18] 0,2448
Tumorlysesyndrom	1/324 (0,3)	NE [NE; NE]	0/324 (0,0)	NE [NE; NE]	2,96*10 ⁷ [0,00; NE] 0,3173

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

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

Für den PT Vorhofflimmern und Vorhofflattern konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (5,2 %) gegenüber Ibrutinib (13,3 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,20; 0,61]; p = 0,0001) sowie für den PT Infektionen (Zanubrutinib: 71,3 % vs. Ibrutinib: 73,1 %, HR [95 %-KI]: 0,83 [0,69; 0,99]; p = 0,0394).

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

Die Kaplan-Meier-Kurven sind 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.

4.3.1.3.7.5.2 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

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Anämie	7/324 (2,2)	NE [NE; NE]	8/324 (2,5)	NE [NE; NE]	0,84 [0,31; 2,32] 0,7386
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	8/324 (2,5)	NE [NE; NE]	13/324 (4,0)	NE [NE; NE]	0,55 [0,23; 1,33] 0,1779
Blutungen	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	0,85 [0,37; 1,92] 0,6879
Schwere Blutungen	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	12/324 (3,7)	NE [NE; NE]	0,85 [0,37; 1,92] 0,6879
Hypertonie	49/324 (15,1)	NE [NE; NE]	44/324 (13,6)	NE [NE; NE]	1,02 [0,68; 1,54] 0,9142
Infektionen	86/324 (26,5)	NE [NE; NE]	91/324 (28,1)	NE [37,3; NE]	0,82 [0,61; 1,10] 0,1752
Opportunistische Infektionen	5/324 (1,5)	NE [NE; NE]	5/324 (1,5)	NE [NE; NE]	0,92 [0,27; 3,18] 0,8945
Neutropenie	68/324 (21,0)	NE [NE; NE]	59/324 (18,2)	NE [NE; NE]	1,09 [0,77; 1,55] 0,6097
Zweiter Primärtumor	22/324 (6,8)	NE [NE; NE]	17/324 (5,2)	NE [NE; NE]	1,13 [0,60; 2,14] 0,6946
Hautkrebs	7/324 (2,2)	NE [NE; NE]	4/324 (1,2)	NE [NE; NE]	1,57 [0,46; 5,36] 0,4702
Thrombozytopenie	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	17/324 (5,2)	NE [NE; NE]	0,59 [0,28; 1,27] 0,1743
Tumorlysesyndrom	1/324 (0,3)	NE [NE; NE]	0/324 (0,0)	NE [NE; NE]	2,96*10 ⁷ [0,00; NE] 0,3173

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

In der Auswertung der schweren UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-48).

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

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Anämie	4/324 (1,2)	NE [NE; NE]	3/324 (0,9)	NE [NE; NE]	1,29 [0,29; 5,76] 0,7390
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	2/324 (0,6)	NE [NE; NE]	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	0,19 [0,04; 0,89] 0,0187
Blutungen	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	0,74 [0,31; 1,79] 0,5046
Schwere Blutungen	9/324 (2,8)	NE [NE; NE]	11/324 (3,4)	NE [NE; NE]	0,74 [0,31; 1,79] 0,5046
Hypertonie	2/324 (0,6)	NE [NE; NE]	1/324 (0,3)	NE [NE; NE]	1,82 [0,16; 20,07] 0,6215
Infektionen	80/324 (24,7)	NE [NE; NE]	82/324 (25,3)	NE [NE; NE]	0,85 [0,63; 1,16] 0,3181
Opportunistische Infektionen	5/324 (1,5)	NE [NE; NE]	3/324 (0,9)	NE [NE; NE]	1,54 [0,37; 6,47] 0,5491
Neutropenie	2/324 (0,6)	NE [NE; NE]	2/324 (0,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,13; 6,69] 0,9513
Zweiter Primärtumor	24/324 (7,4)	NE [NE; NE]	19/324 (5,9)	NE [NE; NE]	1,09 [0,60; 2,00] 0,7718
Hautkrebs	7/324 (2,2)	NE [NE; NE]	5/324 (1,5)	NE [NE; NE]	1,21 [0,38; 3,81] 0,7474
Thrombozytopenie	3/324 (0,9)	NE [NE; NE]	2/324 (0,6)	NE [NE; NE]	1,48 [0,25; 8,89] 0,6632
Tumorlysesyndrom	1/324 (0,3)	NE [NE; NE]	0/324 (0,0)	NE [NE; NE]	2,96*10 ⁷ [0,00; NE] 0,3173

ALPINE	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Studienarm als Referenz berechnet. d: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

In Tabelle 4-49 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt SUE von besonderem Interesse dargestellt.

Für den PT Vorhofflimmern und Vorhofflattern konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib (0,6 %) gegenüber Ibrutinib (2,8 %) gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,04; 0,89]; p = 0,0187).

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

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

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib	Ibrutinib
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Therapieabbrüche aufgrund von UE (gesamt)	50/324 (15,4)	72/324 (22,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23/324 (7,1)	24/324 (7,4)
<i>COVID-19</i>	5/324 (1,5)	11/324 (3,4)
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	8/324 (2,5)	6/324 (1,9)
<i>Pneumonie</i>	5/324 (1,5)	5/324 (1,5)
<i>Bronchitis</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Infektion</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Pneumonie durch Bakterien</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Pneumonie durch Kryptokokken</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Pneumonie durch Pilze</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Pneumonie durch Pseudomonas</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Lungentuberkulose</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Atemwegsinfektion</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Septischer Schock</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Sinusitis</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
Herzkrankungen	1/324 (0,3)	14/324 (4,3)
<i>Vorhofflimmern</i>	0/324 (0,0)	5/324 (1,5)
<i>Herzstillstand</i>	0/324 (0,0)	2/324 (0,6)
<i>Herzinsuffizienz</i>	0/324 (0,0)	2/324 (0,6)
<i>Herzinsuffizienz akut</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Kongestive Kardiomyopathie</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Myokardinfarkt</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Palpitationen</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Ventrikuläre Extrasystolen</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Kammerflimmern</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7/324 (2,2)	5/324 (1,5)
<i>Adenokarzinom des Kolons</i>	1/324 (0,3)	1/324 (0,3)
<i>Neuroendokrines Karzinom</i>	2/324 (0,6)	0/324 (0,0)
<i>Adenokarzinom des Magens</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Plattenepithelkarzinom des Anus</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Kolonkrebs mit Metastasen</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib	Ibrutinib
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
<i>Kehlkopfkarzinom Rezidiv</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Mukoepidermoides Karzinom der Speicheldrüsen</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Rektalkarzinom</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Kleinzelliges Lungenkarzinom mit Metastasen</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Plattenepithelkarzinom der Haut</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Oberflächlich spreitendes Melanom Stadium II</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Thymom bösartig Rezidiv</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4/324 (1,2)	3/324 (0,9)
<i>Medikamentenausschlag</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Pruritus</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Purpura</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Ausschlag</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Ausschlag makulo-papuloes</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Hautblutung</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Hautreaktion</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3/324 (0,9)	4/324 (1,2)
<i>Tod</i>	2/324 (0,6)	1/324 (0,3)
<i>Unwohlsein</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Ödem peripher</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Fieber</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Schwellendes Gesicht</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/324 (0,9)	3/324 (0,9)
<i>Hämolytische Anämie</i>	0/324 (0,0)	2/324 (0,6)
<i>Anämie</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Febrile Neutropenie</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Neutropenie</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Thrombozytopenie</i>	1/324 (0,3)	1/324 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/324 (0,9)	3/324 (0,9)
<i>Diarrhö</i>	1/324 (0,3)	2/324 (0,6)
<i>Morbus Crohn</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Hämorrhoiden</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Mundschleimhautbläschen</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3/324 (0,9)	3/324 (0,9)

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib	Ibrutinib
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
<i>Akute respiratorische Insuffizienz</i>	1/324 (0,3)	1/324 (0,3)
<i>Dyspnoe</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Epistaxis</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Lungenödem</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Respiratorische Insuffizienz</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2/324 (0,6)	4/324 (1,2)
<i>Amnesie</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Blutung des Zentralnervensystems</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Hirnblutung</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Hirnfarkt</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Ischämischer Schlaganfall</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Gefäßerkrankungen	1/324 (0,3)	2/324 (0,6)
<i>Aortenaneurysma Ruptur</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Hypertonie</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/324 (0,0)	2/324 (0,6)
<i>Subdurales Hämatom</i>	0/324 (0,0)	2/324 (0,6)
Untersuchungen	0/324 (0,0)	2/324 (0,6)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0/324 (0,0)	2/324 (0,6)
<i>Akute Nierenschädigung</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Hämaturie</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
<i>Cholezystitis</i>	1/324 (0,3)	0/324 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Kachexie</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Agitiertheit</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)
<i>Desorientiertheit</i>	0/324 (0,0)	1/324 (0,3)

ALPINE SOC PT	Zanubrutinib	Ibrutinib
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Datenschnitt: 08.08.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Studienarm. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)		

In der Studie ALPINE traten Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 15,4 % der Patienten unter der Behandlung mit Zanubrutinib und bei 22,2 % der Patienten unter der Behandlung mit Ibrutinib auf. Diese waren hauptsächlich auf die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zurückzuführen (Zanubrutinib: 7,1 % vs. Ibrutinib: 7,4 %). Zudem traten unter der Behandlung mit Ibrutinib häufiger Herzerkrankungen auf (Zanubrutinib: 0,3 % vs. Ibrutinib: 4,3 %), die zum Therapieabbruch führten.

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 Effektmodifikatoren 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

Endpunkt Studie	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 – 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
OS												
ALPINE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS												
ALPINE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtansprechen gemäß ICR												
ALPINE	●	●	●	○	●	●	●	●	○	●	●	●
Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt												
ALPINE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS												
ALPINE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)												
ALPINE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen)												
ALPINE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse												
ALPINE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</p> <p>Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)</p> <p>Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)</p> <p>Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)</p> <p>Vorherige Therapielinien (1 – 3 vs. > 3)</p> <p>Krankheitsstadium zu Studienbeginn^a</p> <p>ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)</p> <p>Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)</p> <p>Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)</p> <p>IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)</p> <p>del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)</p> <p>$\beta 2$-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)</p>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Binet-Stadium A/B und Ann-Arbor-Stadium I - II bulky vs. Binet-Stadium C und Ann-Arbor-Stadium III/IV</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-52 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 Endpunkte durchgeführt, wenn die jeweilige Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Daten und Ereigniszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (12).

Der p-Interaktionstest für Ereigniszeitanalysen wurde berechnet mithilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach Subgruppe mit Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable. Die Berechnung des p-Interaktionstests für MMRM-Analysen erfolgte mithilfe eines Modells mit festen Effekten Behandlungsarm, Visite, Subgruppe und Subgruppe-Visiten und Behandlung-Subgruppen-Interaktion mit dem Wert zur Baseline als Kovariate.

Es ist zu beachten, dass bei steigender Anzahl statistischer Tests zufällige, statistisch signifikante Effekte auftreten können. In der Studie ALPINE waren Subgruppenanalysen darüber hinaus nur für das PFS gemäß ICR als primären Endpunkt sowie ausgewählte, sekundäre Endpunkte präspezifiziert. Es wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenkategorien herangezogen:

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

Tabelle 4-52: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ALPINE

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,0 vs. > 3,0 mg/l)
OS												
ALPINE	0,5988	0,0394	0,3262	0,6959	0,2832	0,3263	0,5536	0,0367	0,5973	0,3681	0,7867	0,5250
PFS												
ALPINE	0,5697	0,0458	0,2237	0,0933	0,3713	0,1314	0,1279 ^o	0,0262	0,4489	0,9664	0,4018	0,0601
Gesamtansprechen gemäß ICR												
ALPINE	0,1580	0,0905	0,0630	0,9754	0,5377	0,7932	0,1282	0,9772	0,1461	0,3597	0,6032	0,2936
Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt												
ALPINE	0,2967	0,4083	0,0304	0,8362	0,6067	0,6506	0,2353	0,7388	0,2380	0,4773	0,3080	0,6939
EQ 5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)												
ALPINE	0,4016	0,7303	0,4654	0,6945	0,2217	0,1469	0,2998	0,0398	0,0440	0,4381	0,7809	0,7813
EQ 5D VAS – Mittlere Veränderung zur Baseline												
ALPINE	0,8855	0,4049	0,5496	0,9352	0,0620	0,1348	0,1256	0,0042	0,0304	0,7770	0,6084	0,4544
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)												
Fatigue												
ALPINE	0,9167	0,8518	0,2441	0,2248	0,5377	0,7473	0,5899	0,9199	0,9198	0,8950	0,5008	0,5725

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
Übelkeit und Erbrechen												
ALPINE	0,9946	0,5047	0,6410	0,3591	0,2938	0,5234	0,3328	0,3530	0,1180	0,7015	0,0129	0,6395
Schmerz												
ALPINE	0,8943	0,0302	0,7844	0,5244	0,1631	0,2339	0,6737	0,9105	0,6341	0,8986	0,8284	0,9263
Appetitverlust												
ALPINE	0,8706	0,6456	0,4790	0,1676	0,8794	0,8293	0,8990	0,3142	0,2353	0,5385	0,0895	0,1932
Diarrhö												
ALPINE	0,3687	0,5923	0,0890	0,9638	0,8633	0,2712	0,3412	0,3451	0,1302	0,8231	0,0313	0,9281
Dyspnoe												
ALPINE	0,7301	0,3490	0,0858	0,9036	0,5632	0,5702	0,5508	0,4273	0,4461	0,6263	0,0383	0,6887
Schlaflosigkeit												
ALPINE	0,1424	0,4076	0,9364	0,8273	0,2641	0,2034	0,0876	0,9352	0,8074	0,1124	0,9773	0,5198
Obstipation												
ALPINE	0,7565	0,5673	0,9742	0,4710	0,8860	0,8647	0,8763	0,3068	0,1122	0,0456	0,8268	0,7752
Finanzielle Schwierigkeiten												
ALPINE	0,7810	0,9606	0,3501	0,8360	0,4155	0,8764	0,8891	0,6166	0,6389	0,0353	0,0828	0,6162

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung zur Baseline												
<i>Fatigue</i>												
ALPINE	0,4799	0,4874	0,6393	0,6039	0,3305	0,8502	0,6657	0,5910	0,5297	0,5731	0,1632	0,1025
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>												
ALPINE	0,2724	0,3383	0,3581	0,0035	0,9262	0,8953	0,5869	0,3046	0,5132	0,5272	0,1512	0,5892
<i>Schmerz</i>												
ALPINE	0,1819	0,5764	0,7799	0,9355	0,9366	0,8853	0,4822	0,1208	0,8395	0,3724	0,9434	0,4116
<i>Appetitverlust</i>												
ALPINE	0,7256	0,6382	0,8520	0,1205	0,9971	0,9265	0,3602	0,5849	0,8024	0,5503	0,0112	0,6116
<i>Diarrhö</i>												
ALPINE	0,2834	0,8051	0,8525	0,4846	0,4797	0,3636	0,5896	0,2202	0,3108	0,2656	0,1216	0,6347
<i>Dyspnoe</i>												
ALPINE	0,2060	0,5133	0,0282	0,0686	0,3145	0,2219	0,9529	0,0308	0,8905	0,1398	0,0643	0,3383
<i>Schlaflosigkeit</i>												
ALPINE	0,6358	0,1597	0,6401	0,4799	0,1948	0,0627	0,0926	0,0782	0,9657	0,6553	0,9183	0,5625
<i>Obstipation</i>												
ALPINE	0,5438	0,2635	0,3123	0,4485	0,1164	0,2650	0,4263	0,3324	0,7186	0,0081	0,1288	0,4759

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
Finanzielle Schwierigkeiten												
ALPINE	0,6960	0,6701	0,3574	0,1057	0,7817	0,8944	0,5743	0,8420	0,5763	0,1896	0,0766	0,4767
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)												
Allgemeiner Gesundheitszustand												
ALPINE	0,8941	0,2210	0,4016	0,6859	0,1212	0,5332	0,5833	0,3133	0,8638	0,8023	0,0355	0,2550
Physische Funktion												
ALPINE	0,2775	0,3656	0,3718	0,2338	0,4507	0,6787	0,6307	0,7847	0,8229	0,9849	0,0180	0,3936
Rollenfunktion												
ALPINE	0,3676	0,1377	0,3066	0,6862	0,7201	0,8562	0,2647	0,2586	0,9629	0,8573	0,9249	0,5263
Kognitive Funktion												
ALPINE	0,8868	0,2129	0,2211	0,4224	0,5082	0,0692	0,0491	0,6027	0,3269	0,9365	0,6007	0,7652
Emotionale Funktion												
ALPINE	0,9430	0,9814	0,9620	0,8327	0,5628	0,8073	0,9515	0,5107	0,8947	0,3068	0,1777	0,3418
Soziale Funktion												
ALPINE	0,2920	0,5319	0,5982	0,7805	0,2066	0,9116	0,8287	0,3583	0,3101	0,3006	0,1689	0,5678

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung zur Baseline												
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>												
ALPINE	0,3329	0,7896	0,5280	0,8068	0,1511	0,5315	0,6667	0,0068	0,5691	0,8921	0,0753	0,0678
<i>Physische Funktion</i>												
ALPINE	0,3945	0,1423	0,4712	0,5388	0,3778	0,7396	0,8498	0,3028	0,1232	0,2414	0,1848	0,6135
<i>Rollenfunktion</i>												
ALPINE	0,1809	0,2942	0,2650	0,5472	0,7347	0,4841	0,7646	0,0117	0,4694	0,1329	0,2490	0,5639
<i>Kognitive Funktion</i>												
ALPINE	0,8886	0,8616	0,3024	0,5143	0,0218	0,7075	0,5675	0,1660	0,1555	0,5832	0,5688	0,2333
<i>Emotionale Funktion</i>												
ALPINE	0,6741	0,7041	0,1869	0,6295	0,2060	0,6779	0,3483	0,2757	0,7297	0,6555	0,1769	0,7145
<i>Soziale Funktion</i>												
ALPINE	0,2280	0,1514	0,5800	0,1322	0,9897	0,3831	0,7724	0,1482	0,9490	0,2065	0,0201	0,1746
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate												
<i>UE</i>												
ALPINE	0,0661	0,7602	0,7175	0,7203	0,5045	0,3408	0,5947	0,3911	0,1851	0,3981	0,6244	0,4178

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)												
ALPINE	0,6527	0,4014	0,4637	0,4613	0,6728	0,4290	0,9160	0,3305	0,1656	0,8257	0,3433	0,1012
SUE												
ALPINE	0,4536	0,7212	0,0980	0,4275	0,6950	0,3819	0,2012	0,7344	0,4054	0,9327	0,9558	0,2375
Therapieabbrüche aufgrund von UE												
ALPINE	0,4511	0,8290	0,0349	0,6773	0,2022	0,7376	0,8439	0,0641	0,1280	0,7314	0,7479	0,3300
UE, die zum Tod führten												
ALPINE	0,8444	0,8370	0,9395	0,8741	0,7744	0,3698	0,9602	0,0333	0,9961	0,5122	0,5374	0,5932
UE nach SOC und PT												
SOC: Herzerkrankungen												
ALPINE	0,7219	0,1431	0,6897	0,2339	0,1918	0,5442	0,2794	0,1465	0,3449	0,9633	0,3474	0,7147
PT: Vorhofflimmern												
ALPINE	0,7043	0,4900	0,9715	0,3696	0,9517	0,6146	0,7521	0,9416	0,8311	0,3880	0,8705	0,8895
PT: Diarrhö (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)												
ALPINE	0,4488	0,5763	0,2833	0,7324	0,6995	0,8881	0,3260	0,9270	0,4075	0,1482	0,9364	0,6324
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
ALPINE	0,2935	0,2033	0,7211	0,6603	0,6611	0,7910	0,2078	0,7930	0,1304	0,2970	0,3005	0,9677

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
ALPINE	0,0633	0,2998	0,2047	0,7489	0,8094	0,3314	0,2952	0,9460	0,0648	0,1470	0,6540	0,4500
PT: Oraler Herpes												
ALPINE	0,9915	n. a.	0,9823	0,4536	n. b.	n. a.	0,6183	0,9907	0,9914	n. a.	0,1931	0,9911
PT: Hauteinriss (SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)												
ALPINE	0,6988	n. a.	n. a.	0,9999	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	0,5104	0,9923	n. a.
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht (SOC: Untersuchungen)												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	0,8398	n. a.	n. a.	0,9916	0,9938	n. a.	n. a.
PT: Appetit vermindert (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)												
ALPINE	0,5808	0,5702	0,3398	0,9304	0,6207	0,1030	0,2612	0,6774	0,9874	0,5868	0,4684	0,9866
PT: Gicht (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)												
ALPINE	n. b.	n. a.	n. a.	1,0000	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	0,3684	0,9936	n. a.
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen												
ALPINE	0,9462	0,9921	0,1119	0,5313	0,5484	0,3077	0,2728	0,3644	0,9201	0,3184	0,6690	0,7070
PT: Muskelspasmen												
ALPINE	0,0378	0,9531	0,0339	0,9999	0,9874	0,2020	0,8891	0,0954	0,9864	0,8212	0,9485	0,9852

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,0 vs. > 3,0 mg/l)
PT: Parästhesie (SOC: Erkrankungen des Nervensystems)												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	n. b.	0,7102	n. a.	n. a.	0,9920	0,9920	0,6097	n. a.
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
ALPINE	0,2335	0,1701	0,6966	0,9334	0,5516	0,4763	0,0803	0,8020	0,9900	0,6858	0,2675	0,5439
PT: Petechien (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)												
ALPINE	0,1492	0,1025	0,4791	0,3531	0,5947	0,2427	0,2950	0,1109	0,9257	0,9305	0,9821	0,3606
PT: Pruritus (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)												
ALPINE	0,9888	0,5731	0,2867	0,1157	0,9875	0,9125	0,9970	0,7343	0,9875	0,9696	0,0537	0,6957
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT												
SOC: Herzerkrankungen												
ALPINE	0,2995	0,9747	0,3698	0,9048	0,4741	0,5375	0,2525	0,1067	0,3972	0,6096	0,2010	0,3146
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT												
SOC: Herzerkrankungen												
ALPINE	0,5977	0,5593	0,6207	0,5971	0,4811	0,6152	0,2392	0,0485	0,0792	0,9863	0,6296	0,6201
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)												
Anämie												
ALPINE	0,5208	0,6819	0,3320	0,5642	0,1494	0,1495	0,6799	0,3963	0,1144	0,1310	0,4315	0,5693

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern												
ALPINE	0,7851	0,7367	0,8117	0,1796	0,9888	0,2901	0,8673	0,8904	0,7945	0,4714	0,6680	0,9479
Blutungen												
ALPINE	0,0532	0,7391	0,6234	0,3998	0,6557	0,2638	0,5634	0,2266	0,0749	0,6691	0,1480	0,9895
Schwere Blutungen												
ALPINE	0,9766	0,5156	0,9059	0,9907	0,8641	0,6905	0,2944	0,9662	n. b.	0,7467	0,1263	0,8111
Hypertonie												
ALPINE	0,7875	0,8432	0,5852	0,0712	0,8298	0,1658	0,7821	0,0820	0,1071	0,4635	0,9515	0,1737
Infektionen												
ALPINE	0,0633	0,2998	0,2047	0,7489	0,8094	0,3314	0,2952	0,9460	0,0648	0,1470	0,6540	0,4500
Opportunistische Infektionen												
ALPINE	0,2556	0,6201	n. a.	0,8084	0,9916	n. a.	0,9908	0,3042	0,9910	0,9904	0,9981	0,9911
Neutropenie												
ALPINE	0,4469	0,2566	0,5822	0,1694	0,2819	0,8713	0,6770	0,2649	0,5812	0,8743	0,1696	0,3618
Zweiter Primärtumor												
ALPINE	0,5730	0,7926	0,0654	0,8714	0,1718	0,3301	0,5552	0,4078	0,4811	0,3692	0,5411	0,6668

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
Hautkrebs												
ALPINE	0,7502	0,6452	0,8041	0,9489	0,7001	0,2437	0,4138	0,3208	0,4802	0,2798	0,7251	0,6005
Thrombozytopenie												
ALPINE	0,8853	0,6080	0,5823	0,9810	0,1336	0,2772	0,1189	0,7858	0,4746	0,0919	0,6846	0,3631
Tumorlysesyndrom												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwer, CTCAE-Grad ≥ 3)												
Anämie												
ALPINE	0,4860	0,5945	0,5988	0,9852	0,9904	0,8019	0,4558	n. a.	0,9907	0,9913	0,1999	n. a.
Vorhofflimmern und Vorhofflattern												
ALPINE	0,8007	0,6115	0,8088	0,9910	n. b.	0,8370	0,4916	0,5372	0,9918	0,9521	0,9906	0,8608
Blutungen												
ALPINE	0,4330	0,5704	0,9493	0,9907	0,9062	0,8116	0,3387	0,8300	n. b.	0,4750	0,1393	0,8238
Schwere Blutungen												
ALPINE	0,4330	0,5704	0,9493	0,9907	0,9062	0,8116	0,3387	0,8300	n. b.	0,4750	0,1393	0,8238
Hypertonie												
ALPINE	0,9125	0,8896	0,5646	0,9765	0,7349	0,0716	0,4595	0,3822	0,4836	0,8361	0,0740	0,3872

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,0 vs. > 3,0 mg/l)
Infektionen												
ALPINE	0,9187	0,1916	0,0281	0,8813	0,9825	0,9447	0,4978	0,9210	0,3246	0,2880	0,8001	0,0696
Opportunistische Infektionen												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	n. a.	n. a.
Neutropenie												
ALPINE	0,2743	0,6135	0,6859	0,3575	0,5683	0,8787	0,8618	0,1383	0,1730	0,7822	0,0695	0,2950
Zweiter Primärtumor												
ALPINE	0,0528	0,6414	0,1242	0,9037	0,7492	0,9138	0,2303	0,4369	0,9235	0,9415	0,6313	0,9863
Hautkrebs												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,9913	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.
Thrombozytopenie												
ALPINE	0,1533	0,9672	0,4472	0,6677	0,3652	0,2273	0,1792	0,5583	0,9037	0,0261	0,1664	0,9898
Tumorlysesyndrom												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwerwiegend)												
Anämie												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern												
ALPINE	0,9945	n. a.	n. a.	0,9930	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,9945	n. b.	n. a.
Blutungen												
ALPINE	0,7203	0,4549	0,9999	n. b.	0,8307	0,3176	0,7944	0,6503	n. b.	0,3279	0,2090	0,9572
Schwere Blutungen												
ALPINE	0,7203	0,4549	0,9999	n. b.	0,8307	0,3176	0,7944	0,6503	n. b.	0,3279	0,2090	0,9572
Hypertonie												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektionen												
ALPINE	0,9666	0,4904	0,0495	0,8707	0,6768	0,3449	0,9890	0,8237	0,2546	0,9454	0,9446	0,1260
Opportunistische Infektionen												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Neutropenie												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Zweiter Primärtumor												
ALPINE	0,1231	0,6109	0,0526	0,9382	0,7700	0,9821	0,4014	0,3996	0,9636	0,7368	0,6884	0,9849

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)	Krankheitsstadium zu Studienbeginn ^a	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)	IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert)	del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline (ja vs. nein)	$\beta 2$ -Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)
<i>Hautkrebs</i>												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,9912	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	n. a.	0,7438	n. a.
<i>Thrombozytopenie</i>												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
<i>Tumorlysesyndrom</i>												
ALPINE	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Datenschnitt: 08.08.2022												
a: Binet-Stadium A/B und Ann-Arbor-Stadium I - II bulky vs. Binet-Stadium C und Ann-Arbor-Stadium III/IV.												
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.												
Quelle: (4)												

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 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>PT: Muskelspasmen (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen)</i>					
Männlich	3/212 (1,4)	NE [NE; NE]	30/231 (13,0)	NE [NE; NE]	0,10 [0,03; 0,32] < 0,0001
Weiblich	7/112 (6,3)	NE [NE; NE]	11/93 (11,8)	NE [NE; NE]	0,48 [0,19; 1,24] 0,1220
Datenschnitt: 08.08.2022					
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 Ibrutinib-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: (4)					

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 4-53 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

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 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Gesamtüberleben (OS)					
< 65 Jahre	7/126 (5,6)	NE [NE; NE]	19/125 (15,2)	NE [NE; NE]	0,35 [0,15; 0,82] 0,0121
≥ 65 Jahre	41/201 (20,4)	NE [NE; NE]	41/200 (20,5)	NE [NE; NE]	0,96 [0,62; 1,48] 0,8508
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
< 65 Jahre	23/126 (18,3)	NE [36,0; NE]	43/125 (34,4)	33,4 [33,2; NE]	0,42 [0,25; 0,70] 0,0006
≥ 65 Jahre	65/201 (32,3)	34,3 [34,2; NE]	77/200 (38,5)	35,0 [33,1; NE]	0,78 [0,56; 1,09] 0,1404
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
Schmerz					
< 65 Jahre	53/126 (42,1)	33,4 [22,3; NE]	62/125 (49,6)	13,8 [8,5; 33,2]	0,63 [0,43; 0,90] 0,0117
≥ 65 Jahre	108/201 (53,7)	13,9 [11,1; 20,3]	98/200 (49,0)	14,1 [11,1; 19,6]	1,04 [0,79; 1,37] 0,7819
Datenschnitt: 08.08.2022					
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 Ibrutinib-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: (4)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-54 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter“ 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“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

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

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

4.3.1.3.8.3 Geografische Region

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate</i>					
<i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i>					
Asien	9/75 (12,0)	NE [NE; NE]	11/75 (14,7)	NE [NE; NE]	0,69 [0,29; 1,68] 0,4136
Europa	38/197 (19,3)	NE [NE; NE]	43/190 (22,6)	NE [NE; NE]	0,80 [0,52; 1,24] 0,3214
Nordamerika	3/52 (5,8)	NE [NE; NE]	18/59 (30,5)	NE [37,3; NE]	0,14 [0,04; 0,49] 0,0003
<i>UE nach SOC und PT</i>					
<i>PT: Muskelspasmen (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)</i>					
Asien	4/75 (5,3)	NE [NE; NE]	4/75 (5,3)	NE [NE; NE]	0,97 [0,24; 3,89] 0,9693
Europa	3/197 (1,5)	NE [NE; NE]	29/190 (15,3)	NE [NE; NE]	0,09 [0,03; 0,29] < 0,0001
Nordamerika	3/52 (5,8)	NE [NE; NE]	8/59 (13,6)	NE [NE; NE]	0,34 [0,09; 1,29] 0,0969
<i>Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>					
<i>Infektionen</i>					
Asien	25/75 (33,3)	NE [30,1; NE]	23/75 (30,7)	NE [NE; NE]	0,91 [0,52; 1,61] 0,7551
Europa	56/197 (28,4)	NE [NE; NE]	51/190 (26,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,68; 1,45] 0,9638
Nordamerika	5/52 (9,6)	NE [NE; NE]	17/59 (28,8)	37,3 [25,3; NE]	0,23 [0,09; 0,63] 0,0019

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>SUE von besonderem Interesse</i>					
<i>Infektionen</i>					
Asien	21/75 (28,0)	NE [33,3; NE]	20/75 (26,7)	NE [NE; NE]	0,89 [0,48; 1,64] 0,7033
Europa	54/197 (27,4)	NE [NE; NE]	47/190 (24,7)	NE [NE; NE]	1,05 [0,71; 1,55] 0,8019
Nordamerika	5/52 (9,6)	NE [NE; NE]	15/59 (25,4)	37,3 [37,3; NE]	0,27 [0,10; 0,74] 0,0067
Datenschnitt: 08.08.2022					
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 Ibrutinib-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: (4)					

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib vs. Ibrutinib		
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)	RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]
			p-Wert ^c		
<i>Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt</i>					
Asien	61/77 (79,2)	57/75 (76,0)	1,04 [0,88; 1,24]	1,20 [0,56; 2,58]	3,2 [-10,0; 16,5]
			0,6338		
Europa	164/198 (82,8)	146/191 (76,4)	1,08 [0,98; 1,20]	1,49 [0,90; 2,45]	6,4 [-1,6; 14,4]
			0,1174		
Nordamerika	48/52 (92,3)	38/59 (64,4)	1,43 [1,17; 1,76]	6,63 [2,10; 20,96]	27,9 [13,7; 42,1]
			0,0004		

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib	Ibrutinib	Zanubrutinib vs. Ibrutinib		
	n/N^a (%)	n/N^a (%)	RR^b [95 %-KI]	OR^b [95 %-KI]	RD^b [95 %-KI]
			p-Wert^c		
Datenschnitt: 08.08.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/ Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
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 für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem unstratifiziertem Chi-Quadrat-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (4)					

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</i>								
<i>Dyspnoe</i>								
Asiatischer Pazifikraum	74/327	25,7 (25,01)	-11,0 (1,61)	71/325	20,2 (26,11)	-6,1 (1,66)	-4,9 [-9,4; -0,4] 0,0322	-0,27 [-0,51; -0,03]
Europa	186/327	18,8 (25,67)	-6,2 (0,84)	178/325	17,8 (25,34)	-6,8 (0,87)	0,6 [-1,7; 2,9] 0,6060	0,04 [-0,10; 0,17]
Nordamerika	49/327	19,7 (27,99)	-3,2 (1,82)	51/325	17,0 (21,47)	-7,0 (1,86)	3,8 [-1,3; 8,9] 0,1405	0,22 [-0,07; 0,51]
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Behandlungsarm. e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

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 4-55 bis Tabelle 4-57 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.

4.3.1.3.8.4 Abstammung

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</i>								
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>								
Asiatisch	45/327	2,2 (6,74)	-1,0 (0,35)	42/325	1,2 (4,34)	-0,4 (0,38)	-0,6 [-1,6; 0,5] 0,2751	-0,12 [-0,33; 0,09]
Kaukasisch	248/327	3,0 (8,67)	-0,8 (0,28)	243/325	3,3 (8,05)	-0,5 (0,29)	-0,3 [-1,1; 0,5] 0,4172	-0,04 [-0,14; 0,06]
Andere	15/327	8,9 (16,51)	-0,1 (1,60)	15/325	6,7 (15,17)	-4,7 (1,67)	4,6 [-0,2; 9,4] 0,0574	0,49 [0,01; 0,97]
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Behandlungsarm. e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

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

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

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

4.3.1.3.8.5 Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorherige Therapielinien“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
<i>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</i>								
<i>Kognitive Funktion</i>								
1 - 3	285/327	85,3 (18,85)	-0,1 (0,66)	271/325	85,4 (18,64)	0,3 (0,69)	-0,4 [-2,3; 1,4] 0,6400	-0,03 [-0,16; 0,10]
> 3	24/327	82,6 (21,13)	-2,0 (2,25)	29/325	83,9 (20,16)	6,1 (2,18)	-8,0 [-14,3; -1,7] 0,0134	-0,52 [-0,91; -0,12]
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Behandlungsarm. e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-59 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)“ lediglich gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für das Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapielinien“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapielinien (1 - 3 vs. > 3)“ ausgegangen.

4.3.1.3.8.6 Krankheitsstadium zu Studienbeginn

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium zu Studienbeginn“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.8.7 ECOG-PS

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

4.3.1.3.8 Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
Gesamtüberleben (OS)					
LDi < 5 cm	29/145 (20,0)	NE [NE; NE]	26/149 (17,4)	NE [NE; NE]	1,13 [0,67; 1,93] 0,6398
LDi ≥ 5 cm	19/182 (10,4)	NE [NE; NE]	34/176 (19,3)	NE [37,4; NE]	0,50 [0,28; 0,87] 0,0131
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
LDi < 5 cm	51/145 (35,2)	34,2 [33,2; NE]	56/149 (37,6)	35,0 [33,1; NE]	0,87 [0,59; 1,27] 0,4652
LDi ≥ 5 cm	37/182 (20,3)	NE [36,0; NE]	64/176 (36,4)	36,8 [32,1; NE]	0,46 [0,31; 0,69] 0,0001
EQ 5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)					
LDi < 5 cm	45/145 (31,0)	NE [33,4; NE]	38/149 (25,5)	NE [34,8; NE]	1,12 [0,73; 1,72] 0,6142
LDi ≥ 5 cm	40/182 (22,0)	NE [NE; NE]	53/176 (30,1)	NE [NE; NE]	0,60 [0,40; 0,90] 0,0132
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate					
UE, die zum Tod führen					
LDi < 5 cm	19/143 (13,3)	NE [NE; NE]	13/149 (8,7)	NE [NE; NE]	1,40 [0,69; 2,84] 0,3461
LDi ≥ 5 cm	14/181 (7,7)	NE [NE; NE]	23/175 (13,1)	NE [37,4; NE]	0,49 [0,25; 0,95] 0,0314
SUE nach SOC und PT					
SOC: Herzerkrankungen					
LDi < 5 cm	4/143 (2,8)	NE [NE; NE]	6/149 (4,0)	NE [NE; NE]	0,61 [0,17; 2,18] 0,4463
LDi ≥ 5 cm	2/181 (1,1)	NE [NE; NE]	19/175 (10,9)	NE [NE; NE]	0,09 [0,02; 0,38] < 0,0001

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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: 08.08.2022					
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 Ibrutinib-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: (4)					

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi < 5 cm vs. LDi ≥ 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
<i>EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</i>								
LDi < 5 cm	139/327	68,8 (18,29)	4,9 (0,96)	140/325	70,9 (18,62)	6,1 (0,96)	-1,2 [-3,8; 1,4] 0,3732	-0,08 [-0,26; 0,10]
LDi ≥ 5 cm	170/327	72,7 (19,84)	6,3 (0,82)	162/325	74,7 (15,77)	2,4 (0,85)	3,9 [1,6; 6,2] 0,0009	0,28 [0,12; 0,45]
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</i>								
<i>Dyspnoe</i>								
LDi < 5 cm	139/327	24,9 (27,24)	-8,6 (1,03)	138/325	19,3 (24,44)	-11,1 (1,04)	2,5 [-0,4; 5,3] 0,0866	0,14 [-0,02; 0,31]
LDi ≥ 5 cm	170/327	17,1 (24,39)	-5,0 (0,96)	162/325	17,3 (25,26)	-3,0 (1,00)	-2,1 [-4,7; 0,6] 0,1295	-0,12 [-0,27; 0,03]
<i>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</i>								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>								
LDi < 5 cm	139/327	64,9 (18,38)	5,5 (1,02)	138/325	68,4 (18,21)	7,6 (1,03)	-2,0 [-4,9; 0,8] 0,0068	-0,13 [-0,31; 0,05]
LDi ≥ 5 cm	170/327	68,9 (18,60)	6,6 (0,88)	162/325	69,7 (19,70)	3,3 (0,92)	3,3 [0,8; 5,7] 0,0092	0,21 [0,05; 0,37]

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

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
Rollenfunktion								
LDi < 5 cm	139/327	79,6 (26,32)	3,4 (1,10)	138/325	83,0 (24,29)	6,5 (1,12)	-3,2 [-6,2; -0,1] 0,0408	-0,17 [-0,34; -0,01]
LDi ≥ 5 cm	170/327	80,9 (24,30)	5,7 (1,12)	162/325	82,6 (23,00)	3,1 (1,16)	2,6 [-0,6; 5,7] 0,1099	0,13 [-0,03; 0,30]
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-Behandlungsarm. e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

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 4-60 und Tabelle 4-61 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease ($LDi \geq 5$ cm)“ gleichgerichtete und 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.

4.3.1.3.8.9 Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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
EQ 5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)					
LDi < 10 cm	12/30 (40,0)	NE [11,0; NE]	5/29 (17,2)	NE [22,6; NE]	2,19 [0,77; 6,23] 0,1306
LDi ≥ 10 cm	73/297 (24,6)	NE [NE; NE]	86/296 (29,1)	NE [35,9; NE]	0,72 [0,52; 0,98] 0,0305
Datenschnitt: 08.08.2022					
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 Ibrutinib-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: (4)					

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi < 10 cm vs. LDi ≥ 10 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
<i>EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</i>								
LDi < 10 cm	28/327	69,7 (19,85)	4,4 (2,32)	26/325	68,6 (21,08)	9,0 (2,38)	-4,6 [-11,2; 2,1] 0,1742	-0,30 [-0,73; 0,13]
LDi ≥ 10 cm	281/327	71,1 (19,20)	5,8 (0,65)	276/325	73,3 (16,81)	3,6 (0,66)	2,3 [0,5; 4,1] 0,0137	0,16 [0,03; 0,29]
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-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: (4)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Bulky Disease ($LDi \geq 10$ cm)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease ($LDi \geq 10$ 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 ($LDi \geq 10$ cm)“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease ($LDi \geq 10$ cm)“ ausgegangen.

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

4.3.1.3.8.10 IGHV-Status zur Baseline

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Obstipation</i>					
Mutiert	18/79 (22,8)	NE [36,0; NE]	21/70 (30,0)	NE [22,2; NE]	0,68 [0,36; 1,28] 0,2333
Nicht mutiert	82/239 (22,8)	NE [33,1; NE]	55/239 (23,0)	36,3 [35,9; NE]	1,42 [1,01; 2,00] 0,0433
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>					
Mutiert	15/79 (19,0)	NE [NE; NE]	16/70 (22,9)	40,9 [NE; NE]	0,75 [0,37; 1,53] 0,4269
Nicht mutiert	65/239 (27,2)	NE [NE; NE]	34/239 (14,2)	NE [NE; NE]	1,82 [1,20; 2,76] 0,0040
<i>Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>					
<i>Thrombozytopenie</i>					
Mutiert	6/78 (7,7)	NE [NE; NE]	2/70 (2,9)	NE [NE; NE]	2,58 [0,52; 12,77] 0,2292
Nicht mutiert	5/237 (2,1)	NE [NE; NE]	15/238 (6,3)	NE [NE; NE]	0,30 [0,11; 0,83] 0,0134
Datenschnitt: 08.08.2022					
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 Ibrutinib-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: (4)					

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „IGHV-Status zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung zur Baseline</i>								
<i>Obstipation</i>								
Mutiert	75/327	9,3 (17,81)	-3,3 (1,33)	64/325	9,4 (17,28)	-0,1 (1,45)	-3,2 [-7,0; 0,6] 0,1015	-0,21 [-0,45; 0,04]
Nicht mutiert	226/327	9,7 (21,40)	-0,1 (0,73)	220/325	7,6 (17,25)	-2,6 (0,75)	2,5 [0,5; 4,6] 0,0136	0,16 [0,03; 0,30]
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-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: (4)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „IGHV-Status 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 „IGHV-Status zur Baseline“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

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

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

4.3.1.3.8.11 del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
Ja	21/75 (28,0)	NE [36,0; NE]	9/75 (12,0)	NE [NE; NE]	2,15 [0,98; 4,69] 0,0499
Nein	57/251 (22,7)	NE [NE; NE]	66/250 (26,4)	NE [NE; NE]	0,72 [0,51; 1,03] 0,0702
<i>Diarrhö</i>					
Ja	19/75 (25,3)	NE [NE; NE]	12/75 (16,0)	NE [30,3; NE]	1,39 [0,67; 2,87] 0,3685
Nein	54/251 (21,5)	NE [NE; NE]	77/250 (30,8)	36,1 [34,0; NE]	0,58 [0,41; 0,82] 0,0017
<i>Dyspnoe</i>					
Ja	26/75 (34,7)	NE [22,0; NE]	14/75 (18,7)	NE [33,2; NE]	1,77 [0,92; 3,38] 0,0815
Nein	70/251 (27,9)	39,4 [NE; NE]	77/250 (30,8)	43,7 [32,7; NE]	0,82 [0,59; 1,14] 0,2313
<i>EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>					
Ja	26/75 (34,7)	NE [19,4; NE]	15/75 (20,0)	NE [30,7; NE]	1,65 [0,87; 3,11] 0,1226
Nein	93/251 (37,1)	39,4 [30,5; NE]	101/250 (40,4)	30,5 [22,1; NE]	0,78 [0,59; 1,03] 0,0814

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib
	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>Physische Funktion</i>					
Ja	34/75 (45,3)	24,8 [16,6; NE]	18/75 (24,0)	NE [33,2; NE]	1,74 [0,98; 3,09] 0,0538
Nein	83/251 (33,1)	NE [35,9; NE]	87/250 (34,8)	NE [30,5; NE]	0,80 [0,59; 1,08] 0,1436
Datenschnitt: 08.08.2022 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 Ibrutinib-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: (4)					

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALPINE Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung zur Baseline</i>								
<i>Appetitverlust</i>								
Ja	70/327	11,4 (21,15)	-1,8 (1,44)	70/325	9,5 (22,08)	-3,7 (1,46)	1,8 [-2,2; 5,9] 0,3642	0,12 [-0,14; 0,38]
Nein	238/327	12,2 (22,00)	-6,5 (0,72)	230/325	11,9 (22,11)	-3,0 (0,74)	-3,5 [-5,5; -1,5] 0,0006	-0,22 [-0,34; -0,10]
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung zur Baseline</i>								
<i>Soziale Funktion</i>								
Ja	70/327	80,5 (24,89)	4,0 (1,72)	69/325	79,2 (24,98)	9,4 (1,76)	-5,4 [-10,2; 0,6] 0,0266	-0,29 [-0,55; -0,04]
Nein	238/327	84,3 (20,86)	5,1 (0,77)	230/325	84,0 (20,21)	4,9 (0,79)	0,2 [-1,9; 2,4] 0,8507	0,01 [-0,12; 0,14]

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

ALPINE <i>Endpunkt</i> Subgruppe	Zanubrutinib			Ibrutinib			Zanubrutinib vs. Ibrutinib	
	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: 08.08.2022</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 Ibrutinib-Behandlungsarm.</p> <p>e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigte sich jedoch keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal „del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline“ ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „del(17p)/TP53-Mutation zur Baseline“ ausgegangen.

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

4.3.1.3.8.12 β 2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „ β 2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,0$ vs. $> 3,0$ mg/l)“ haben sich keine Effektmodifikationen ergeben.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ALPINE 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 4-68: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
ALPINE	<ul style="list-style-type: none"> • SAP (11) • CSP (10) • CSR (45) • Zusatzanalysen (4) • Brown et al. (3) • Hillmen et al. (38) • ClinicalTrials.gov (39) • EU-CTR (40) • ICTRP (41-43)
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 4-69: 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 4-70: 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 4-71: 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 4-72: 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 4-73: 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 4.3.1.3.8.

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 4-74: 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 4-75: 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 4-76: 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 4-77: 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 4.3.1.3.8.

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 4-78: 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 4-79: 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 4.3.1.3.8.**

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 4B erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib für das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit r/r CLL.

Studienqualität

Der Nachweis für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet der r/r CLL beruht auf der multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase III-Studie ALPINE. In der Studie ALPINE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib untersucht. Es wurden Patienten mit CLL nach iwCLL-Kriterien, die bereits mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, eingeschlossen. Eine Behandlungsbedürftigkeit wurde ebenfalls gemäß der iwCLL-Kriterien festgestellt (16).

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 Randomisierung wurde mithilfe der IRT im Verhältnis 1:1 durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet. Als Stratifizierungsfaktoren wurde das Alter des Patienten (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), die geografische Region (China vs. nicht-China), der Status der Refraktärität (ja vs. nein) und der del(17p)/TP53-Mutationsstatus (vorhanden vs. nicht vorhanden) verwendet. 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 die 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 ALPINE 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 offene Studiendesign und daraus resultierender Kenntnis der Intervention kann eine Verzerrung der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30) sowie einzelner Endpunkte der unerwünschten Ereignisse nicht ausgeschlossen werden (Anhang 4-F).

Evidenzstufe

Die Studie ALPINE 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 ALPINE 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** für 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 4B ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zVT Ibrutinib bei Patienten mit r/r CLL auf Grundlage der Studie ALPINE. Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zum erst kürzlich erfolgten Datenschnitt vom 08.08.2022 dargestellt. Erste Ergebnisse des Datenschnitts werden noch im Jahr 2022 im Rahmen des Kongresses der ASH vorgestellt (3). Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-80 zusammengefasst.

Tabelle 4-80: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r CLL- RCT Studie ALPINE

Nutzendimension/ Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Mortalität						
OS	48 ^a /327 (14,7)	NE	60 ^a /325 (18,5)	NE	HR: 0,76 [0,51; 1,11] 0,1533	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
PFS	88 ^b /327 (26,9)	NE	120 ^b /325 (36,9)	35	HR: 0,65 [0,49; 0,86] 0,0024	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtansprechen	<i>ICR</i>					Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	282/327 (86,2)	-	246/325 (75,7)	-	RR: 1,14 [1,05; 1,22] 0,0007	
	<i>Prüfarzt</i>					
	273/327 (83,5)	-	241/325 (74,2)	-	RR: 1,12 [1,04; 1,22] 0,0035	
EQ-5D VAS	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	<i>Diarrhö (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte))</i>					Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	73/327 (22,3)	NE	89/325 (27,4)	NE	HR: 0,68 [0,50; 0,93] 0,0145	

Nutzendimension/ Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheits- zustand und Funktionsskalen)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit						
UE	318/324 (98,1)	0,7	321/324 (99,1)	0,5	HR: 0,83 [0,71; 0,97] 0,0217	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	218/324 (67,3)	14,0	228/324 (70,4)	11,1	HR: 0,88 [0,73; 1,05] 0,1626	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	136/324 (42,0)	NE	162/324 (50,0)	26,5	HR: 0,72 [0,57; 0,91] 0,0048	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Therapieabbrüche aufgrund von UE	50/324 (15,4)	NE	72/324 (22,2)	NE	HR: 0,61 [0,43; 0,88] 0,0075	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE	<i>SOC Herzerkrankungen</i>					Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	69/324 (21,3)	NE	96/324 (29,6)	NE	HR: 0,63 [0,47; 0,86] 0,0036	
	<i>PT Vorhofflimmern</i>					
	15/324 (4,6)	NE	40/324 (12,3)	NE	HR: 0,33 [0,18; 0,60] 0,0001	
	<i>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>					
	24/324 (7,4)	NE	9/324 (2,8)	NE	HR: 2,49 [1,16; 5,35] 0,0159	
	<i>PT Diarrhö</i>					
	52/324 (16,0)	NE	78/324 (24,1)	NE	HR: 0,59 [0,41; 0,83] 0,0027	
	<i>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>					
	3/324 (0,9)	NE	11/324 (3,4)	NE	HR: 0,23 [0,06; 0,84] 0,0158	
<i>PT Muskelspasmen</i>						
10/324 (3,1)	NE	41/324 (12,7)	NE	HR: 0,22 [0,11; 0,43] < 0,0001		

Nutzendimension/ Endpunkt	Zanubrutinib		Ibrutinib		Zanubrutinib vs. Ibrutinib	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	<i>SOC Herzerkrankungen</i>					Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	17/324 (5,2)	NE	31/324 (9,6)	NE	HR: 0,49 [0,27; 0,89] 0,0159	
SUE	<i>SOC Herzerkrankungen</i>					Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
	6/324 (1,9)	NE	25/324 (7,7)	NE	HR: 0,21 [0,09; 0,51] 0,0002	
UE von besonderem Interesse	<i>Vorhofflimmern und Vorhofflattern</i>					Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	17/324 (5,2)	NE	43/324 (13,3)	NE	HR: 0,35 [0,20; 0,61] 0,0001	
	<i>Infektionen</i>					
231/324 (71,3)	11,8	237/324 (73,1)	8,2	HR: 0,83 [0,69; 0,99] 0,0394		
SUE von besonderem Interesse	<i>Vorhofflimmern und Vorhofflattern</i>					
	2/324 (0,6)	NE	9/324 (2,8)	NE	HR: 0,19 [0,04; 0,89] 0,0187	
Datenschnitt: 08.08.2022 a: Anzahl an Patienten mit Ereignis Tod b: Anzahl an Patienten mit Krankheitsprogression oder Ereignis Tod Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (08.08.2022) waren 48 (14,7 %) Patienten im Zanubrutinib-Behandlungsarm und 60 (18,5 %) Patienten im Ibrutinib-Behandlungsarm verstorben (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,51; 1,11]; $p = 0,1533$). Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib gegenüber einer Behandlung mit Ibrutinib, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Dieser Vorteil entspricht einem um 35 % reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,49; 0,86]; $p = 0,0024$). Der Median wurde im Zanubrutinib-Arm nicht erreicht. Im Ibrutinib-Arm betrug der Median 35,0 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. Insbesondere für Patienten, die bereits mindestens eine Vortherapie erhalten haben, sind die Therapieoptionen nach Krankheitsprogression auf die Folgetherapie eingeschränkt.

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

Gesamtansprechen

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

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 ergibt sich für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es liegt jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Zanubrutinib (26,0 %) gegenüber Ibrutinib (28,0 %) vor. In der MMRM-Analyse zeigt sich ebenfalls kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Mittelwerte zu den einzelnen Visiten zeigen einen gleichbleibenden Verlauf über die gesamte Studie (Anhang 4-G). Der **Zusatznutzen** für den Endpunkt EQ-5D VAS ist **nicht belegt**.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

In der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, bei Verwendung der validierten und akzeptierten MID von 10 Punkten, ein statistisch signifikanter Vorteil für Zanubrutinib (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,93]; $p = 0,0145$). Für die restlichen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Auch in den MMRM-Analysen werden keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet.

Insgesamt kann unter Berücksichtigung der klinisch relevanten Vorteile der Symptomskala Diarrhö und aufgrund des gleichbleibenden Verlaufs der Mittelwerte im Studienverlauf der übrigen Symptomskalen (Anhang 4-G) ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

Für die Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, bei Verwendung der validierten und akzeptierten MID von 10 Punkten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso ergeben sich anhand der MMRM-Analysen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Mittelwerte zu den Studienvisiten zeigen einen gleichbleibenden Verlauf über die gesamte Studie, sodass eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden kann (Anhang 4-G). Der **Zusatznutzen** für die Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 ist **nicht belegt**.

Sicherheit

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ALPINE war mit 28,02 Monaten im Zanubrutinib-Behandlungsarm im Vergleich zu 26,80 Monaten im Ibrutinib-Behandlungsarm länger. Um dies methodisch zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Die gute Verträglichkeit von Zanubrutinib zeigt sich anhand des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE. So brachen im Zanubrutinib-Behandlungsarm 50 Patienten (15,4 %) und im Ibrutinib-Behandlungsarm 72 Patienten (22,2 %) die Behandlung ab, wodurch sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zanubrutinib ergibt (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,88]; $p = 0,0075$). Darüber hinaus wurden Patienten, die Zanubrutinib erhielten länger behandelt als Patienten, die Ibrutinib erhielten. So betrug die mediane Behandlungsdauer im Zanubrutinib-Behandlungsarm 28,419 Monate gegenüber 24,312 Monaten im Ibrutinib-Behandlungsarm. Patienten, die Zanubrutinib erhielten, profitieren länger von einer wirksamen und gut verträglichen Therapie als Patienten, die Ibrutinib erhielten. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE lässt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Insgesamt zeigt sich, dass das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, unter Zanubrutinib geringer ist als unter Ibrutinib (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,71; 0,97]; $p = 0,0217$). Klinisch relevante Vorteile für Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib zeigen sich über eine Vielzahl an UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT hinweg. Hervorzuheben sind **Vorteile mit beträchtlichem Ausmaß** des PT Vorhofflimmern (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,18; 0,60]; $p = 0,0001$) und des PT Muskelspasmen (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,43]; $p < 0,0001$). Einzig für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (HR [95 %-KI]: 2,49 [1,16; 5,35]; $p = 0,0159$) konnte ein klinisch relevanter **Nachteil mit Ausmaß gering** beobachtet werden (45). Für diese SOC lässt sich keine Häufung eines bestimmten PT unter Zanubrutinib beobachten. Aufgrund der deutlich überwiegenden Vorteile der Zanubrutinib-Behandlung auf unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten unter der zVT Ibrutinib auftraten, wiesen zudem häufiger einen höheren Schweregrad auf als unter Zanubrutinib. Insgesamt zeigt sich ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,73; 1,05]; $p = 0,1626$). Darüber hinaus ist das Risiko eines SUE im Zanubrutinib-Behandlungsarm im Vergleich zum Ibrutinib-Behandlungsarm 28 % geringer, was einem statistisch signifikanten Vorteil der Zanubrutinib-Behandlung entspricht (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,91]; $p = 0,0048$).

Auch auf SOC- und PT-Ebene traten keine schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) oder SUE statistisch signifikant häufiger unter Zanubrutinib als unter Ibrutinib auf.

Für die SOC Herzerkrankungen trat ein statistisch signifikanter Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib sowohl für SUE als auch schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,89]; $p = 0,0159$; SUE: HR [95 %-KI]: 0,21 [0,09; 0,51]; $p = 0,0002$). Dies ist insbesondere relevant, da kardiale Ereignisse bekannte Nebenwirkungen des etablierten BTK-Inhibitors Ibrutinib darstellen. Erst kürzlich veröffentlichte das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Dosisanpassungen, aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiale Ereignisse unter Ibrutinib. Demnach 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 (5, 6).

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kann unter Berücksichtigung des Vorteils für Herzerkrankungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Für SUE, für die ebenfalls ein Vorteil für Zanubrutinib für das BTK-Inhibitor-relevante UE der Herzerkrankungen beobachtet wurde, kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

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

Aufgrund der relevanten Vermeidung von SUE und objektiven Bewertbarkeit kardialer Erkrankungen kann für UE von besonderem Interesse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gezeigt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit r/r CLL, die noch keinen BTK-Inhibitor und/oder Bcl-2-Inhibitor erhalten haben	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit r/r CLL nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bcl-2-Inhibitor	
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. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, et al. ASH 2022: LBA-6 Zanubrutinib Demonstrates Superior Progression-Free Survival (PFS) Compared with Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL): Results from Final Analysis of ALPINE Randomized Phase 3 Study. 2022.
4. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie ALPINE. 2022.
5. 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>.
6. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2022. 2022.
7. 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.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-420. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL)/kleinzeiligem lymphozytischem Lymphom (SLL) (rezidiert/refraktär). 2022.
9. 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.
10. BeiGene Ltd. Studienprotokoll (Amendment 3.0) - A Phase 3, randomized study of Zanubrutinib (BGB-3111) compared with Ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (ALPINE). 2020.
11. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan (Version 1.0) - A Phase 3, Randomized study of Zanubrutinib (BGB-3111) compared with Ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (ALPINE). 2021.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
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. 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.
26. 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.

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 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.
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, 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Hus I, Rolinski J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(5):361-7.
36. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;159(5):541-64.
37. Shanshal M, Haddad RY. Chronic lymphocytic leukemia. *Dis Mon.* 2012;58(4):153-67.
38. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology.*0(0):JCO.22.00510.

39. clinicaltrials.gov. A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ALPINE). 2022 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734016>.
40. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. EudraCT Number: 2018-001366-42. 2022 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=bgb-3111-305>.
41. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia ALPINE. 2022 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734016>.
42. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2022 [Aufgerufen am: 19.10.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR>.
43. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2022 [Aufgerufen am: 18.10.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-ES>.
44. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cutoff date: 31 December 2020). A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (ALPINE). 2021.
45. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off date: 01 December 2021) - A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (ALPINE). 2022.
46. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. 2016.
47. 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.
48. 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.
49. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. Blood. 2019;133(19):2031-42.

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 (48)		
b: Wong et al (9)		

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 (9)		

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, Byrd JC, Eichhorst BF, Lamanna N, O'Brien SM, et al. Alpine: phase 3 trial of zanubrutinib (BGB-3111) vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). <i>Blood</i> . 2019;134.	Publikationstyp
2	Hillmen P, Brown JR, Byrd JC, Eichhorst B, Lamanna N, O'Brien SM, et al. ALPINE: Phase III zanubrutinib (BGB-3111) versus ibrutinib in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2019;37(Supplement 15).	Publikationstyp
3	Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, Lamanna N, O'Brien SM, Qiu L, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Future oncology (London, England)</i> . 2020;16(10):517-23.	Publikationstyp
4	Hillmen P, Eichhorst B, Brown J, Lamanna N, O'Brien S, Tam CS, et al. First interim analysis of ALPINE study: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs. ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 2021;62(SUPPL 1):S127-S9.	Publikationstyp
5	Brown JR, Hillmen P, Eichhorst B, Lamanna N, O'Brien S, Tam CS, et al. CLL-115 First Interim Analysis of ALPINE Study: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib vs Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> . 2022;22 Suppl 2:S266.	Publikationstyp
6	Hillmen P, Brown J, Lamanna N, O'Brien S, Tam C, Qiu L, et al. Health-related quality of life outcomes associated with zanubrutinib vs ibrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory (rr) cll/sll: results from the randomized phase 3 ALPINE trial. <i>HemaSphere</i> . 2022;6(Supplement 3):1076-7.	Publikationstyp
7	Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien S, Tam CS, et al. First Interim Analysis of ALPINE Study: Results of a Phase 3 Randomised Study of Zanubrutinib versus Ibrutinib in Patients with Relapsed/ Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 2022;197(SUPPL 1):92-3.	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 Registereinträge 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 Nentabrutinib (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	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
17	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
18	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
19	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	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
21	NCT04172246	BeiGene. 2022 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172246	Studientyp
22	NCT04643470	BeiGene. 2022 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643470	Population
23	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
24	NCT03336333	BeiGene. 2022 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Zanubrutinib With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Previously Untreated CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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
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	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Intervention
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	Population
55	NCT03219047	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2022 Okt 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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 Changgeng 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Population
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	Yazed 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	2017-001551-31	BeiGene L. 2017 Dez 4. ClinicalTrialsRegister.eu: 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... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31	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 Okt 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	Studententyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
93	2016-002980-33	BeiGene Ltd. c/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
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 fol-lowed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ve-n... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27	Intervention
<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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04458610	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03561298	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	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
116	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
117	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
118	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	NCT04643470	BeiGene. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643470	Population
120	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
121	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
122	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
123	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
124	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
125	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
126	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
127	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	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
129	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
130	EUCTR2017-001551-31-HU	BeiGene L. 2018 Okt 15. WHO 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-HU	Population
131	EUCTR2017-001551-31-CZ	BeiGene L. 2019 Jun 30. WHO 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-CZ	Population
132	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
133	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
134	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
135	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
136	NCT05320575	Beijing FH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Zanubrutinib for HLH. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320575	Population
137	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
138	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
139	ChiCTR2000038140	Capital Medical University affiliated Beijing Chaoyang Hospital. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Clinical Study of Zanubrutinib combine Dexamethasone in Newly Diagnosed and Progressive Waldenstrom Macroglobulinemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038140	Population
140	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Zanubrutinib + Venetoclax in CLL/SLL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05168930	Intervention
141	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	Intervention
142	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
143	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
144	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
145	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
146	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
147	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
148	NCT04463953	Institute of Hematology;Blood DH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Zanubrutinib, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Treatment Naive Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04463953	Population
149	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	Population
150	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
151	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
152	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
153	NCT04602598	Matthew CB. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602598	Population
154	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
155	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
156	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
157	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
158	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
159	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
160	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
161	NCT05398224	Peking University. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: R-MTX-zanubrutinib in Secondary CNS Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05398224	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
162	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
163	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
164	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
165	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
166	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	Population
167	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
168	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
169	NCT04460248	Ruijin H. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Zanubrutinib, Lenalidomide and Rituximab (ZR2) in Elderly Treatment-naïve Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460248	Population
170	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
171	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
172	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
173	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
174	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
175	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
176	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
177	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
178	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
179	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
180	ChiCTR2100047272	The Hospital Affiliated of Qingdao University. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: Chidamide or Zanubrutinib combined with Prednisone, Etoposide, and Lenalidomide as introductory 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	Intervention
181	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
182	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
183	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
184	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	Intervention
185	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
186	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	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
188	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
189	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
190	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
191	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 4-82 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 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALPINE (BGB-3111-305; NCT03734016)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer CLL/SLL
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) in die Behandlungsarme A (Zanubrutinib) und B (Ibrutinib)</p> <p>Verblindung: unverblindet</p> <p>Design: parallel, aktiv kontrolliert, ereignisgesteuert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1.0 des CSP (04.08.2018, global)</p> <ul style="list-style-type: none"> Überarbeitung des Einschlusskriteriums 9c: Erhöhung der Obergrenze des Serumbilirubinwertes auf 3,0 Anpassung des Ausschlusskriteriums 11a der Überwachung der HBV-Reaktivierung Für SLL-Patienten war die anfängliche Bestätigung einer fortschreitenden Erkrankung mittels CT ausreichend <p>Amendment 1.1 des CSP (07.12.2018, nur Spanien)</p> <ul style="list-style-type: none"> Im Abschnitt 5.1.2 Frauen im gebärfähigen Alter und Empfängnisverhütung wurde hinzugefügt, dass hormonelle Empfängnisverhütung zusammen mit einer Barriereverhütungsmethode verwendet werden soll Liste von Medikamenten, die während der Studienteilnahme vermieden werden soll wurde hinzugefügt. Zudem wurde Warfarin und andere Vitamin-K Antagonisten, als während der Studie verbotene Medikation aufgeführt <p>Amendment 1.2 des CSP (06.02.2019, nur Tschechien)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bereitstellung von Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung von unerwünschten Ereignissen Bereitstellung von Informationen für die Behandlung von Toxizitäten mit Bezug auf den Appendix 13

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 1.3 des CSP (31.05.2019, nur Deutschland)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anforderung, dass hormonelle Empfängnisverhütung zusammen mit einer Barriereverhütungsmethode verwendet werden soll, wurde hinzugefügt. • Aktualisierung des Abschnitt 5.7.7, dass Patienten mit einer HIV-Infektion von der Studie ausgeschlossen sind und ein HIV-Test beim Screening durchgeführt wird • Für Anweisungen zur Änderung der Ibrutinib-Dosis sollen ggf. lokale Verschreibungsrichtlinien verwendet werden • Ein Abschnitt über Dosisanpassung von Zanubrutinib bei gleichzeitiger Einnahme von CYP-Hemmern oder Induktoren wurde im CSP hinzugefügt (Abschnitt 6.5.1.3) <p>Amendment 2.0 des CSP (29.08.2019, global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Hintergrundinformationen zu Zanubrutinib, einschließlich nichtklinischer Daten, klinischer Pharmakologie, vorläufige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden aktualisiert • Das sekundäre Ziel und Endpunkt "Gesamtansprechrate nach Einschätzung des Prüfers" wurde hinzugefügt • Überarbeitete explorative Ziele und Endpunkte: Aufnahme der MRD als explorativen Endpunkt • Die Studiendauer wurde von 7 Jahren auf 60 Monate angepasst • Die Kriterien für den Zugang zur Studienmedikation nach Studienabschluss, um zu gewährleisten, dass Patienten, die von der Studienmedikation (Zanubrutinib oder Ibrutinib) profitieren, in die Long-Term-Extension Study aufgenommen werden können, wurden angepasst • Die Einschlusskriterien wurden angepasst <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschlusskriterium 3e wurde gestrichen: Autoimmunbedingte Anämie und/oder Thrombozytopenie, die schlecht auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapie ansprechen ○ Einschlusskriterium 5 wurde überarbeitet: Eine extranodale Läsion mit einem längsten senkrechten Durchmesser von > 10 mm wird als messbare Erkrankung definiert ○ Anmerkung zum Einschlusskriterium 8a hinzugefügt: Die hämatologischen Screening Werte, die bestätigen, dass der Patient die ANC-Anforderungen erfüllt, müssen mind.14 Tage nach der letzten Verabreichung von Peg-Filgrastim und mind. 7 Tage nach der letzten Verabreichung von anderen myeloischen Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF, GM-CSF) zurückliegen ○ Einschlusskriterium 8b wurde überarbeitet: Die Untergrenze der Thrombozytenzahl wurde auf 30.000/mm³ für Patienten mit CLL geändert ○ Einschlusskriterium 8c wurde hinzugefügt: Hämoglobin ≥ 7,5 g/dL (Post-Transfusion erlaubt) • Die Ausschlusskriterien wurden angepasst <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium 16 wurde überarbeitet: Die Kriterien für die laufende Einnahme von Kortikosteroiden wurden angepasst ○ Ausschlusskriterium 25 wurde hinzugefügt: Aktive und/oder andauernde autoimmune Anämie und/oder autoimmune Thrombozytopenie (z. B. idiopathische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>thrombozytopenische Purpura), die eine Behandlung erfordern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzugefügt, dass aufgenommene Patienten eine Einverständniserklärung unterschreiben müssen, bevor ein Screening-Verfahren durchgeführt wird • Überarbeitung der Sicherheits-Follow-up Visiten bis zu den End-of-Treatment Visiten. Die Trennung zwischen Long-Term-Follow-up und Überlebens-Follow-up wurde spezifiziert. Die Änderungen wurden im gesamten Dokument vorgenommen • Überarbeitete Wirksamkeitsbeurteilungen einschließlich des primären Endpunkts • Überarbeitung der CT-Bewertung • Überarbeitung der Knochenmarksuntersuchung • Neue optionale Bewertung der Lebensqualität, Aktivität und der entsprechenden Abschnitte zum Protokoll wurde hinzugefügt • Laboruntersuchungen können entweder im zentralen oder im lokalen Labor durchgeführt werden; dasselbe Labor sollte während der gesamten Studie verwendet werden. Der Inhalt der betreffenden Labortests wurde entsprechend überarbeitet • HIV-Testung hinzugefügt • Bewertung von del(17p)-Mutationsstatus und Zytogenetik, MRD, TRP53-Mutationsstatus sowie anderen Molekularanalysen wurde hinzugefügt • Abschnitte über zukünftige Forschung wurde hinzugefügt (optional) • Informationen über die Verabreichung von Ibrutinib, Dosisreduzierung/Modifikation gemäß lokaler Kennzeichnung wurde aktualisiert • Überarbeitete Richtlinien für die Unterbrechung oder Dosisanpassung von Zanubrutinib • Empfehlungen zum Toxizitätsmanagement wurden hinzugefügt • Überarbeitete Informationen zur Berichterstattung und Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Anhang über Medikamente, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wurde entfernt <p>Amendment 3.0 des CSP (31.01.2021, global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Stichprobenumfangs von ca. 400 Patienten auf ca. 600 Patienten • Anpassung der Studiendauer auf ca. 51 Monate • Spezifizierung, dass das CT oder MRT wie im Untersuchungsplan angegeben durchgeführt wird, unabhängig von der möglichen Einnahme des Studienmedikaments • Spezifizierung, dass entnommen Proben zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression, die zum dauerhaften Abbruch der Studienmedikation führten, zur Analyse von BTK-Signalweg-relevanten Genen genutzt werden • Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für Zanubrutinib hinzugefügt • Überarbeitete Dosisreduktion von Zanubrutinib bei nicht-hämatologischer Toxizität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung der Tumorlyse-Syndrom-Ereignisse in klinischen Studien für zugelassene Arzneimittel wurde überarbeitet • <u>In den USA</u>: Die Zusammenfassung für die Analyse des primären Endpunkts (Gesamtansprechrates) wurde überarbeitet, sodass ersichtlich ist, dass die Gesamtansprechrates vom Prüfer bewertet wurde, wobei die Bewertung durch eine ICR durchgeführt wurde, um die primäre Analyse zu unterstützen und als Grundlage für regulatorische Entscheidungen zu dienen • <u>In den USA</u>: Die Zusammenfassung für die Analyse des sekundären Endpunkts (PFS) wurde überarbeitet, um anzugeben, dass das PFS vom Prüfer bewertet wurde, wobei die Bewertung durch eine ICR durchgeführt wurde, um die Analyse des sekundären Endpunktes zu unterstützen und als Grundlage für regulatorische Entscheidungen zu dienen • Zusammenfassung der Analyse der Nichtunterlegenheits- und Überlegenheitstests für den primären Endpunkt (Gesamtansprechrates) wurde angepasst • Aktualisierte Analysezusammenfassung für den sekundären Endpunkt (PFS), um die Zwischenanalyse zu entfernen und anzugeben, dass eine einzige Analyse durchgeführt wird • Zusammenfassung der geplanten Sensitivitätsanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Gesamtansprechrates) und den sekundären Endpunkt (PFS) wurde entfernt • Hinzufügung des Hinweises in Anhang 2 und Anhang 3, dass der Patient die Studienbehandlung nach einer Medikamentenpause fortsetzen kann, vorausgesetzt, dass eine Beurteilung durch den Prüfarzt bestätigt, dass der Patient von der Fortsetzung der Behandlung profitieren würde
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patienten müssen alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre 2. Bestätigte CLL oder SLL Diagnose, die den iwCLL Kriterien entspricht (16) 3. Eine therapiebedürftige CLL/SLL, definiert durch mind. eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Hinweis auf progressives Knochenmarksversagen, angezeigt durch das Vorliegen einer Anämie und/oder einer Thrombozytopenie b. Massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie c. Massive (≥ 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 initialer Lymphozytenzahl $< 30 \times 10^9$ pro Liter Blut ($30.000/\mu\text{l}$) sollte die Lymphozytenverdopplungszeit nicht als einziges

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterium für die Feststellung des Therapiebedarfs herangezogen werden. Andere Ursachen, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen können (z. B. Infektionen), sollten ausgeschlossen werden</p> <p>e. Körperliche Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden B-Symptomatik oder Anzeichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ innerhalb von 6 Monaten ii. Ausgeprägte Fatigue iii. Fieber $> 100,5\text{ °F}$ oder 38 °C für ≥ 2 Wochen ohne Hinweis auf eine Infektion iv. Nachtschweiß für > 1 Monat ohne Hinweis auf eine Infektion <p>4. Rezidierte oder refraktäre CLL/SLL nach mind. einer Vortherapie Eine Therapie ist definiert als Abschluss von mind. 2 Therapiezyklen mit einem Standardregime gemäß der gültigen NCCN- oder ESMO-Leitlinie, oder mit einem Prüfpräparat im Rahmen einer klinischen Studie</p> <p>5. Messbare Erkrankung mit CT/MRT, definiert als: ≥ 1 Lymphknoten mit einem Längsdurchmesser von $> 1,5\text{ cm}$ und messbar in zwei senkrechten Durchmessern oder einer extranodalen Läsion von $> 10\text{ mm}$ im längsten rechtwinkligen Durchmesser</p> <p>6. ECOG-PS von 0, 1 oder 2</p> <p>7. Lebenserwartung von ≥ 6 Monaten</p> <p>8. Adäquate Knochenmarksfunktion definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. $\text{ANC} \geq 1.000/\text{mm}^3$ (Gabe von Wachstumsfaktoren erlaubt), außer für Patienten mit Knochenmarksbeteiligung, für die gilt $\text{ANC} \geq 750/\text{mm}^3$ b. Erhebung der Laborwerte zur Bestimmung der ANC mind. 14 Tage nach der letzten Gabe von Peg-Fligrastim und mind. 7 Tage nach der letzten Gabe von myeloiden Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF, GM-CSF) <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahlen von $\geq 75.000/\text{mm}^3$ außer bei Patienten mit CLL mit Knochenmarksbeteiligung, für die eine Thrombozytenzahl von $\geq 30.000/\text{mm}^3$ gilt c. Hämoglobin $\geq 7,5\text{ g/dL}$ <p>9. Patienten müssen eine adäquate Organfunktion aufweisen, definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Kreatinin-Clearance von $\geq 30\text{ ml/min}$ (geschätzt nach der Cockcroft-Gault Gleichung oder der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Gleichung oder gemessen anhand einer nuklear-medizinischen Bildgebung oder mittels 24 h Urinsammlung) b. (AST/sGOT und ALT/sGPT im Serum $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, sofern nicht durch CLL/SLL bedingt) c. Gesamtbilirubin $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ (außer bei dokumentiertem Gilbert's Syndrom) <p>10. Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochzuverlässige Kontrazeptionsmethoden (siehe CSP Abschnitt 5.2.1) vor der ersten Dosis der Studienmedikation, während der gesamten Studiendauer und für ≥ 90 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib oder Ibrutinib anwenden</p> <p>11. Männliche Patienten sind geeignet, wenn sie eine Vasektomie erhalten haben oder hochwirksame Kontrazeptionsmethoden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(siehe CSP Abschnitt 5.2.1) während der gesamten Studiendauer und für ≥ 90 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib oder Ibrutinib anwenden</p> <p>12. Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen und die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu erfüllen.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten, die mind. eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das Vorliegen einer Prolymphozytenleukämie oder einer früheren oder gegenwärtig vermuteten Richter-Transformation 2. 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. Vorgeschichte klinisch relevanter Arrhythmien (anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Torsade-Tachykardie) e. Korrigiertes QT-Intervall > 480 ms nach Fridericia-Formel f. Vorgeschichte eines Morbitz-II-Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten vorhandenen Herzschrittmacher g. Unkontrollierte Hypertonie angezeigt durch mind. 2 konsekutive Blutdruckmessungen mit einer Systole > 170 mmHg und Diastole > 105 mmHg 3. Frühere 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 4. Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Blutungsstörung wie Hämophilie A oder B, von Willebrand-Syndrom, spontane Blutungen, die eine Bluttransfusion, oder einen medizinischen Eingriff erfordern 5. Patienten mit einer Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer intrakraniellen Blutung in den letzten 180 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation 6. Patienten mit einer starken oder einschränkenden Lungenerkrankung 7. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Studienmedikation zu schlucken, gastrointestinal funktionsbeeinflussende Krankheiten (z. B. ein Malabsorptionssyndrom) aufweisen, bei denen der Magen oder Dünndarm entfernt wurde oder eine Magenbypass-OP hatten, mit symptomatisch entzündlichen Darmerkrankungen, mit partiellem oder vollständigem Darmverschluss 8. Patienten mit einer akuten Pilz-, bakteriellen und/oder viralen Infektion, die eine systemische Therapie erfordern 9. Vorliegen einer ZNS-Leukämie oder eines ZNS-Lymphoms 10. Grundlegende medizinische Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Verabreichung der Studienmedikation gefährlich machen oder die Interpretation der Toxizität oder unerwünschten Ereignisse erschweren 11. Vorliegen einer HIV oder aktiven HBV- oder HCV-Infektion, nachgewiesen wie folgt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. Nachweis von HBsAg oder HBcAk. Patienten, die positiv für HBcAb und negativ für HBsAg sind, und bei denen die HBV DNA nicht-detektierbar (< 20 IU) ist und einer HBV Kontrolle zustimmen, sind für die Studie geeignet b. Nachweis von HCV Antikörpern. Patienten mit vorhandenen HCV Antikörper und nicht-detektierbarer HCV RNA sind für die Studie geeignet <ol style="list-style-type: none"> 12. Mäßige oder schwere Leberschädigung gemäß der Child-Pugh Klasse B oder C 13. Große Operative Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation 14. Vorangegangene Therapie mit BTK-Inhibitoren 15. Letzte Dosis einer vorherigen CLL/SLL Therapie ≤ 14 Tage vor der Randomisierung, mit den folgenden zusätzlichen Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> a. Behandlung mit einer monoklonalen Antikörpertherapie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation b. Behandlung mit einer CAR-T-Zell Therapie innerhalb von 180 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation c. Behandlung mit chinesischen Heilkräutern mit krebsbekämpfender Wirkung innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation d. Chemotherapie oder Bestrahlung innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb von 90 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 16. Andauernder Bedarf der Einnahme von Kortikosteroiden während der Studie Systemische Kortikosteroide müssen mind. 5 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation vollständig abgesetzt werden. 17. Toxizitäten durch eine vorherige Krebstherapie, die nicht auf ≤ Grad 1 abgeklungen sind (außer bei Alopezie, ANC und der Thrombozytenzahl, siehe Einschlusskriterium 8) 18. Schwangere oder stillende Frauen 19. Impfung mit einem Lebendvakzin innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 20. Andauernde Alkohol- und Drogenabhängigkeit 21. Überempfindlichkeit gegen Zanubrutinib, Ibrutinib oder einen Wirkstoff der entsprechenden Medikation 22. Patienten, die einer Behandlung mit Warfarin oder anderen Vitamin K-Antagonisten bedürfen 23. Andauernde Behandlung mit einem starken CYP3A Inhibitor oder Auslöser 24. Begleitende Therapie für CLL/SLL außerhalb der klinischen Studie (dies schließt die Screening Periode ein) 25. Akute und/oder anhaltende autoimmune Anämie und/oder autoimmune Thrombozytopenie (z. B. idiopathische thrombozytopenische Purpura), die einer Therapie bedürfen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch an 113 Studienzentren in den Ländern Australien, Belgien, China, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Neuseeland, Polen, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien und USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsarm A: Zanubrutinib 160 mg Zanubrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform Behandlungsarm B: Ibrutinib 420 mg QD 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>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtsprechrate ORR (beurteilt durch den Prüfarzt) PR oder höher, definiert als CR/CRi+PR+nodulare PR. Erhoben nach modifizierten iwCLL-Kriterien (16) mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedürftige Lymphozytose (14) für Patienten mit CLL und gemäß Lugano-Klassifikation für NHL (15) für SLL-Patienten. ORR beurteilt durch ICR wird zur Unterstützung des primären Endpunktes zusätzlich erhoben. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, beurteilt durch den Prüfarzt, definiert als Zeitpunkt von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder des Todes, was zuerst eintritt • PFS beurteilt durch ICR • Auftreten von Vorhofflimmern/Vorhofflattern, definiert als das Auftreten eines TEAE in Form von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern • Dauer des Ansprechens, beurteilt durch ICR, definiert als Zeit ab dem Datum, an dem die Kriterien für das Ansprechen erstmals erfüllt sind bis zum dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Tod • Dauer des Ansprechens, beurteilt durch den Prüfarzt • Zeit bis zum Therapieversagen, definiert als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Therapieabbruch jeglicher Ursache • Rate von PR-L oder höher, beurteilt durch ICR, definiert als Anteil der Patienten, die eine CR/CRi+PR+nodulare PR+PR-L erreichen • Gesamtüberleben, definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. • Patientenberichtete Endpunkte EQ-5D-5L und EORTC-QLQ-C30 • Sicherheit <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen klinischen Ergebnissen (z. B. ORR, PFS, DOR, OS) und den prognostischen und prädiktiven Biomarkern • MRD • Pharmakokinetik • Selbst-ausgefüllter Fragebogen zur Aktivität und Lebensqualität
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Eingeschlossen: 652 Patienten (Randomisierung 1:1 in die Behandlungsarme A (Zanubrutinib) und B (Ibrutinib)) • Unter der Annahme eines Ansprechverhältnisses (Zanubrutinib vs. Ibrutinib) von 1,03 (72 %/70 %), ergibt sich bei 600 Patienten eine Power von 90 % für den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib bei einer Nichtunterlegenheitsspanne von 0,8558 (Ansprechrate) und einem 1-seitigem α-Niveau von 0,025 bei der Interimsanalyse mit einem Informationsanteil von 69 %. Die Ansprechrate für Ibrutinib wurde auf Grundlage von publizierten klinischen Daten geschätzt (49) • Unter der Annahme eines HR von 0,9 sind 205 Ereignisse erforderlich, um eine 80 %ige Power bei einem 1-seitigem α-Niveau von 0,025 zu erreichen, um die Nichtunterlegenheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib bei einer Nichtunterlegenheitsspanne von 1,3319 (HR) beim PFS zu zeigen • Bei einer Rekrutierung von 600 Patienten innerhalb von 24 Monaten, werden 205 Ereignisse innerhalb von 45 Monaten erreicht Es wird von einer 9-monatigen Rekrutierungsphase mit folgender maximalen Rekrutierungsrate von 33 Patienten/Monat und einer möglichen Abbruchrate von 0,0017 Patienten/Monat ausgegangen. Unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung des PFS ergibt sich für Ibrutinib ein medianes PFS von 47 Monaten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse Die Interimsanalyse für das ORR ist ca. 12 Monate nach der Randomisierung von 415 Patienten geplant. Wenn das primäre Ziel der Nichtunterlegenheit der ORR erreicht ist, wird das PFS weiterverfolgt, bis 205 Ereignisse beobachtet werden, was schätzungsweise 45 Monate nach Studienbeginn der Fall sein wird.</p> <p>Finale Analyse Die finale Analyse wird etwa 12 Monate nach der Randomisierung von 600 Patienten erfolgen. Unter der Annahme, dass 600 Patienten innerhalb von 24 Monaten randomisiert werden, wird die finale Analyse voraussichtlich 36 Monate nach Beginn der Studie erfolgen.</p> <p>Therapieabbruch Ein Therapieabbruch war in den folgenden Fällen für den Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Schwangerschaft • Entscheidung des Prüfarztes oder Sponsors zum Wohle des Patienten • Begleitende Krankheit, die die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt • Bestätigte Krankheitsprogression <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten sollten die Therapie so lange fortsetzen, bis die Krankheitsprogression durch die ICR bestätigt wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit fortschreitender Krankheit können die Studienmedikation mit Zanubrutinib fortsetzen, nach Genehmigung durch den Prüfarzt und des medizinischen Monitors ● Bedarf an Begleitmedikation, die im Rahmen der Studie nicht zugelassen ist ● Beginn einer neuen Krebstherapie gegen das MZL oder einer sekundären malignen Erkrankung ● Unterbrechung der Studienmedikation > 28 Tage (außer es erfolgte unter der Zustimmung des Prüfarztes und des medizinischen Monitors) ● Signifikante, wiederkehrende oder anhaltende unerwünschte Ereignisse (siehe CSP Abschnitt 6.5) <p>Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten ● Tod ● Studienabbruch durch den Sponsor
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> ● Nutzung einer IRT
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> ● Patienten wurden nach den folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) ○ Geografische Region (China vs. Nicht-China) ○ Refraktärität (Ja vs. Nein) ○ del(17p)/TP53-Mutation (ja vs. nein)
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 mittels IRT-System

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 in die jeweiligen Studienarme erfolgt über eine IRT-System in Behandlungsarm A (Zanubrutinib) und B (Ibrutinib)
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 Endpunktes ORR, beurteilt durch ICR, welches verblindet war
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da es sich um ein offenes Studiendesign handelt.
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 Alle randomisierten Patienten Die ITT-Population ist die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen. Safety Analysis Set Alle Patienten die mind. eine Dosis der entsprechenden Studienmedikation erhalten haben. Das Safety Analysis 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. Das Per Protocol Analysis Set wird als sekundäre Population für die Auswertung der Nichtunterlegenheitsprüfung des ORR verwendet. PK Analysis Set Alle mit Zanubrutinib-behandelten Patienten mit mind. einer verabreichten Dosis. <p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR beurteilt durch den Prüfarzt (in den USA beurteilt durch ICR):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Zanubrutinib vs. Ibrutinib mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach den 4 Randomisierungsstratifizierungskriterien (Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), geografischer Region (China vs. Nicht-China), Refraktärität (Ja vs. Nein) und del(17p)/TP53-Mutation (Ja vs. Nein) <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PFS beurteilt durch den Prüfarzt (in den USA beurteilt durch ICR), OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Zanubrutinib vs. Ibrutinib mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach den 4 Randomisierungsstratifizierungskriterien ○ Schätzung des HR und zugehörigem 95 % KI anhand stratifiziertem Cox-Regressionsmodell ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve ● Auftreten von Vorhofflimmern/Vorhofflattern <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypothesentest durch Verwendung des unstratifizierten Chi-Quadrat-Test, wenn mindestens 5 Patienten die erwartete Anzahl in der 2x2 Kontingenztabelle waren. ○ Hypothesentest durch Verwendung des Exakten Test nach Fisher, wenn weniger als 5 Patienten die erwartete Anzahl in der 2x2 Kontingenztabelle waren. ● DOR beurteilt durch ICR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung der Verteilung der DOR jeder Behandlungsgruppe durch grafische Darstellung Kaplan-Meier-Kurve ○ Kein Vergleich der DOR zwischen den Behandlungsarmen ● Zeit bis zum Therapieversagen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung des HR und zugehörigem 95 % KI anhand stratifiziertem Cox-Regressionsmodell ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve ● Rate von PR-L oder besser beurteilt durch ICR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung der PR-L Rate und zugehöriges 95 % Wald-KI mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ○ Berechnung des Clopper-Pearson 95 % KI der Ansprechrate für jeden Behandlungsarm ● PRO: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusammenfassende prozentuale Darstellung der klinisch relevanten Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der Skalen „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und funktionellen Skalen für jede Behandlungsgruppe ○ Nutzung des MMRM, um fehlende Daten zu berücksichtigen ● Explorative Wirksamkeitsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verwendung von Cox- und/oder Logistischen Regressionsmodellen, sowie deskriptive Vergleiche zur Auswertung und Darstellung von prognostischen, prädikativen Biomarkern, der MRD und klinischen Ergebnissen ● Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt ORR</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtunterlegenheit des primären Endpunkts ORR wird ebenfalls im Per Protocol Analysis Set analysiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Es wird eine Sensitivitätsanalyse der ORR unter Verwendung von alternativen Bestätigungsregeln des Ansprechens (siehe Appendix C) durchgeführt, die es ermöglicht, das PR-L anschließend als beste Gesamtansprechrates von PR zu bestätigen ○ Um einen Krankheitsprogress aufgrund der Unterbrechung der Studienmedikation zu berücksichtigen, werden ORR und BOR auf Grundlage aller Krankheitsbewertungen bis zum Datenschnitt, dem Fortschreiten der Erkrankung oder dem Beginn einer neuen CLL/SLL-Therapie je nachdem, was zuerst eintritt; zusammengefasst ○ Um die Auswirkungen von COVID-19 zu berücksichtigen, wird die ORR für jeden Behandlungsarm zusammengefasst, wobei Patienten die aufgrund von COVID-19 verstorben sind, ausgeschlossen werden <p><u>Sekundärer Endpunkt PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtunterlegenheit des sekundären Endpunkts PFS wird ebenfalls im Per Protocol Analysis Set analysiert ○ Verwendung von alternativen Zensierungsregeln, wie die Zensierung für neue Krebstherapien, für das PFS ○ Um einen Krankheitsprogress aufgrund der Unterbrechung der Studienmedikation zu berücksichtigen, wird das PFS zusammengefasst. ○ Um die Auswirkungen von COVID-19 zu berücksichtigen, wird das PFS für jeden Behandlungsarm zusammengefasst, wobei Patienten die aufgrund von COVID-19 verstorben sind, zensiert werden <ul style="list-style-type: none"> ● PK-Analysen <p>Sicherheitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sicherheitsbewertung durch die Dokumentation und Auswertung aller nach NCI-CTCAE v4.03 eingestuft Nebenwirkungen, sowie EKG-Befunde und Laborwerte (Blutbild, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung) ● Deskriptive Analysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für den Endpunkt ORR werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) ● Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) ● Geografische Region (Asien vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nord Amerika) ● Anzahl vorangegangener Therapien (1-3 vs. > 3 Therapielinien) ● ECOG-PS (0 vs. ≥ 1) ● Del(17p)/TP53-Mutationsstatus (Ja vs. Nein) ● Bulky Disease, d.h. längster Durchmesser einer Läsion ≥ 5 cm (Ja vs. Nein) ● β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,0 mg/ml vs. > 3,0 mg/ml) ● IGHV-Status zur Baseline (mutiert vs. unmutiert) ● Komplexer Karyotyp (ja vs. nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Krankheitsstadium (Binet-Stadium A/B oder Ann Arbor Stadium I/II Bulky vs. Binet-Stadium C oder Ann Arbor Stadium III/IV)
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>a) Randomisierte Patienten: Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 327 Behandlungsarm B (Ibrutinib): n = 325</p> <p>b) Tatsächlich behandelte Patienten: Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 324 Behandlungsarm B (Ibrutinib): n = 324</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden: Behandlungsarm A (Zanubrutinib): n = 327 Behandlungsarm B (Ibrutinib): n = 325</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Interimsanalyse (31.12.2020)</u></p> <p>Randomisierte Patienten: n = 652</p> <p>Behandlungsarm A (Zanubrutinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 3 <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis: n = 1 Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 2 Therapieabbruch: n = 31 <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis: n = 23 <ul style="list-style-type: none"> Durch COVID-19: n = 3 Krankheitsprogression: n = 5 Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 3 <p>Behandlungsarm B (Ibrutinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 1 <ul style="list-style-type: none"> Entscheidung des Prüfarzt: n = 1 Therapieabbruch: n = 61 <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis: n = 35 <ul style="list-style-type: none"> Durch COVID-19: n = 4 Krankheitsprogression: n = 16 Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 7 Entscheidung des Prüfarzt: n = 2 Lost-to-Follow-Up: n = 1 <p><u>Datenschnitt (01.12.2021)</u></p> <p>Randomisierte Patienten: n = 652</p> <p>Behandlungsarm A (Zanubrutinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 3 <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis: n = 1 Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 2 Therapieabbruch: n = 63 <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschtes Ereignis: n = 45 <ul style="list-style-type: none"> Aufgrund von COVID-19: n = 8

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n = 13 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 4 <p>Behandlungsarm B (Ibrutinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Prüfarzt: n = 1 • Therapieabbruch: n = 108 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 59 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufgrund von COVID-19: n = 11 ○ Krankheitsprogression: n = 32 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 13 ○ Entscheidung des Prüfarzt: n = 3 ○ Lost-to-Follow-Up: n = 1 <p>Finale Analyse (08.08.2022)</p> <p>Randomisierte Patienten: n = 652</p> <p>Behandlungsarm A (Zanubrutinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 2 • Therapieabbruch: n = 86 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 53 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufgrund von COVID-19: n = 14 ○ Krankheitsprogression: n = 24 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 6 ○ Lost-to-Follow-Up: n = 1 ○ Andere Gründe: n = 1 <p>Behandlungsarm B (Ibrutinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Prüfarzt: n = 1 • Therapieabbruch: n = 134 <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis: n = 74 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufgrund von COVID-19: n = 17 ○ Krankheitsprogression: n = 42 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 13 ○ Entscheidung des Prüfarzt: n = 4 ○ Lost-to-Follow-Up: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten Patienten: 01.11.2018 Einschluss des letzten Patienten: 14.12.2020 1. Interimsanalyse: 31.12.2020 (Studienbericht vom 27.12.2021) 2. Interimsanalyse: 01.12.2021 (Studienbericht vom 15.07.2022) Finale Analyse: 08.08.2022 (Studienbericht liegt noch nicht vor)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist beendet, weil die präspezifizierte Anzahl an PFS-Ereignissen (205) aufgetreten ist.
a: nach CONSORT 2010. Quellen: (10, 11, 44, 45) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

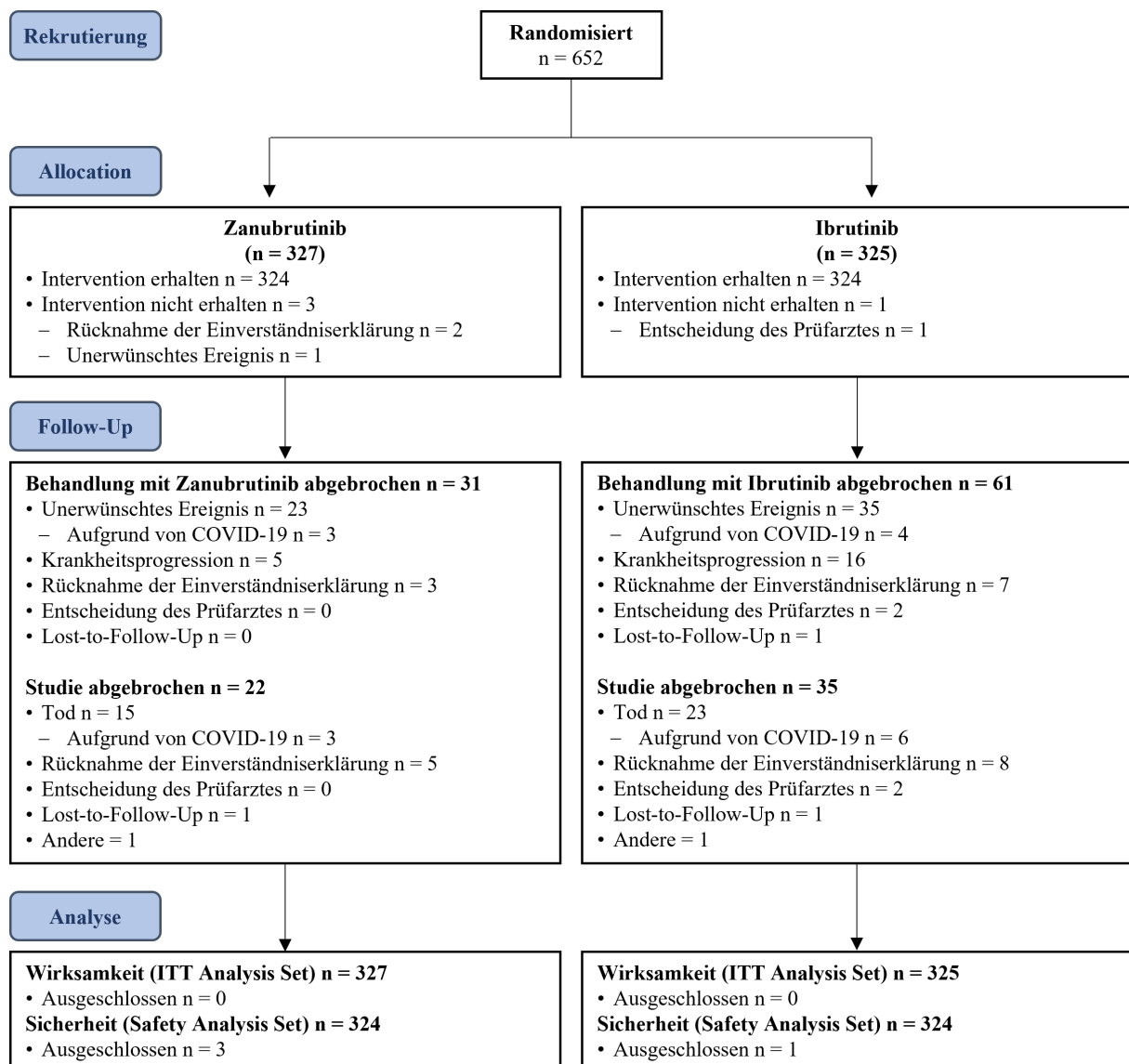


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie ALPINE (BGB-3111-305; Datenschnitt der ersten Interimsanalyse 31.12.2020)

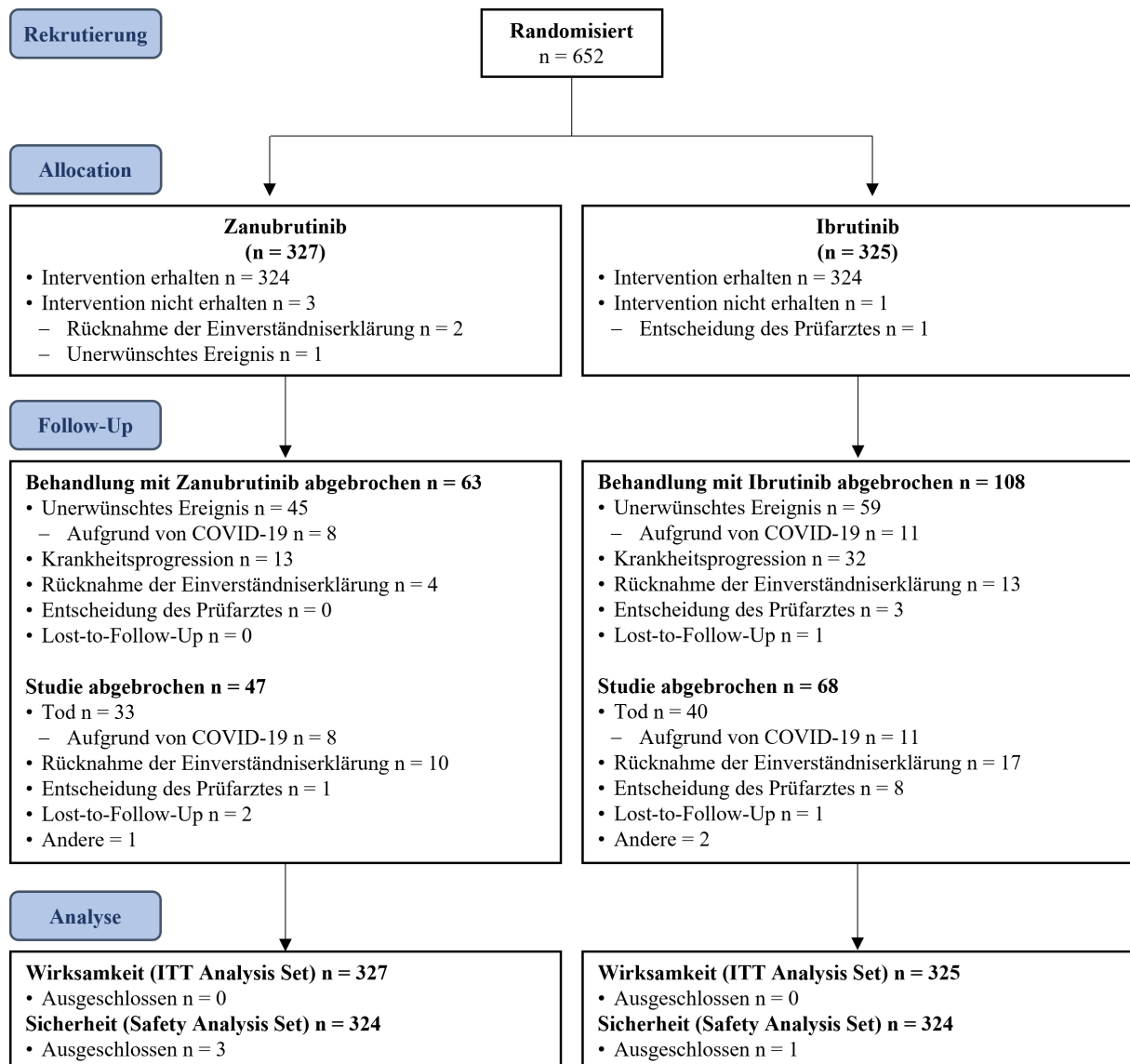


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie ALPINE (BGB-3111-305; Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse 01.12.2021)

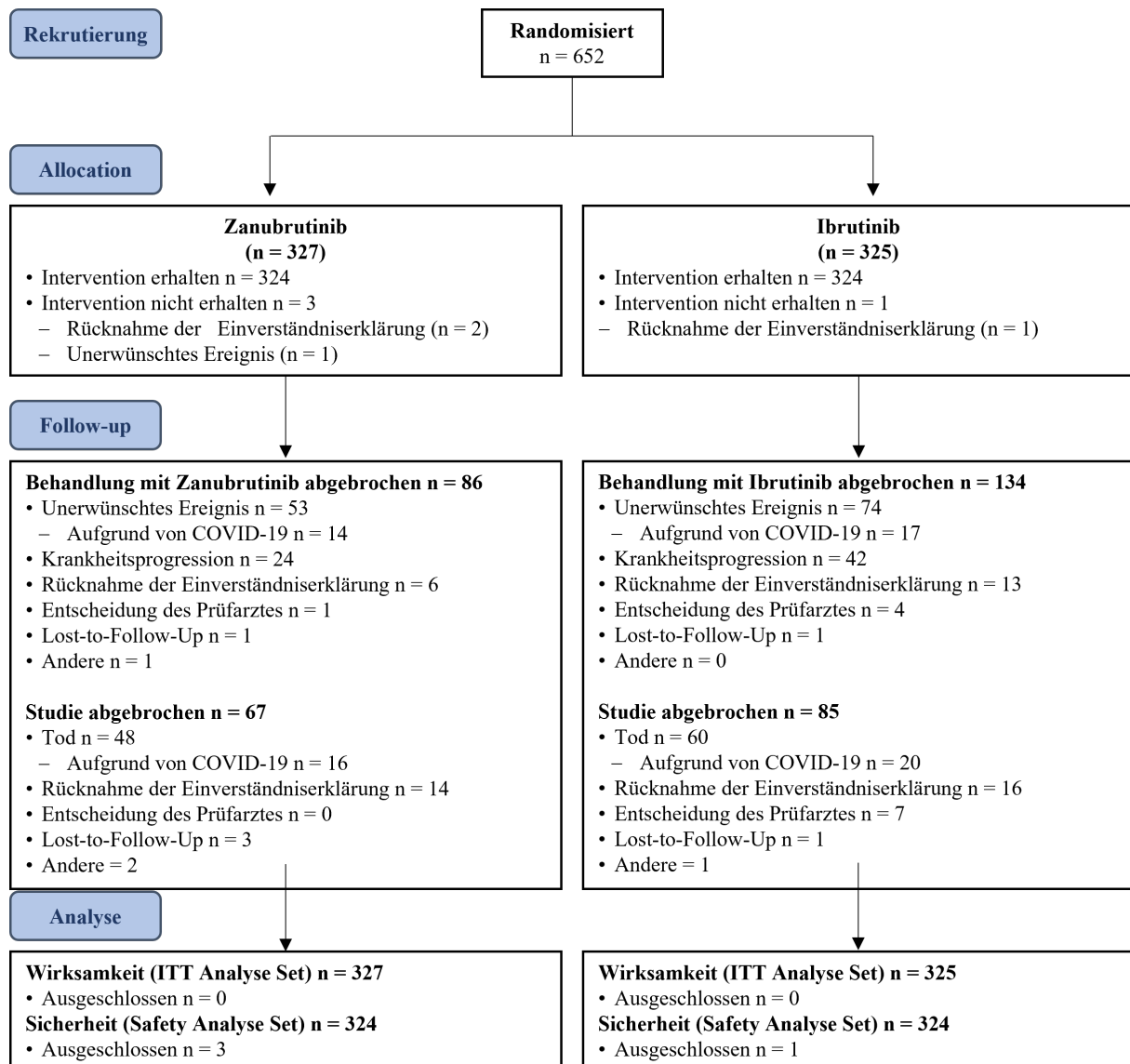


Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie ALPINE (BGB-3111-305; Datenschnitt der finalen Analyse 08.08.2022)

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 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALPINE

Studie: ALPINE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (45)	A
Studienprotokoll (10)	B
Statistischer Analyseplan (11)	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 ALPINE ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase III-Studie.

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 Studie ALPINE ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase III-Studie. Die Randomisierung wurde mithilfe der 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 nicht-verblindeten 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

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 eine 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 Funktionsskalen)**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: 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. 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

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

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.

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 ALPINE

Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Daten befinden sich in einem separaten Dokument (Modul 4 B Anhang 4-G).