

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanubrutinib (Brukinsa[®])

BeiGene Netherlands B.V.

Modul 4 C

*Behandlung erwachsener Patienten mit MZL, die
mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-
CD20-Antikörper erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	30
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	56
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	57
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	62
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	63
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	67

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	69
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	72
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	73
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	73
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	76
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	77
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	80
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	81
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	83
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	95
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	96
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	96
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen.....	104
4.3.2.3.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.5	Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – weitere Untersuchungen	115
4.3.2.3.3.7	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen .	119
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	137
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	139
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	145
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	146
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	146
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	146
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	146
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	147
4.6	Referenzliste.....	149
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		153
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		160
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		164
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		166
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		209
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		233
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.2.3 gezeigten Ergebnissen für die Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003		256

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.....	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben – Suche nach RCT.....	26
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	27
Tabelle 4-4: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS der Studie MAGNOLIA	38
Tabelle 4-5: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS der Studie BGB-3111-AU-003	38
Tabelle 4-6: Subgruppenanalysen der Studie MAGNOLIA	48
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	66
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-20: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	68

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	68
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	71
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	71
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	72
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	74
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-39: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Monaten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MAGNOLIA)	92
Tabelle 4-40: Studienabbrüche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MAGNOLIA).....	92
Tabelle 4-41: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Monaten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BGB-3111-AU-003)	94

Tabelle 4-42: Studienabbrüche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BGB-3111-AU-003).....	94
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-45: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-47: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-48: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen	100
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-50: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-54: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-58: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-61: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-62: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – weitere Untersuchungen.....	115

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-64: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-66: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die UE, die bei mindestens 10 % der Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	132
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-76: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie MAGNOLIA	135
Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	136
Tabelle 4-78: Liste der eingeschlossenen Studien	137
Tabelle 4-79: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	140
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	145
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAGNOLIA (BGB-3111-214) nach TREND	209

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BGB-3111-AU-003 nach TREND.....	223
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MAGNOLIA	234
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BGB-3111-AU-003.....	243

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAGNOLIA) (Datenschnitt: 04.05.2022).....	98
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BGB-3111-AU-003) (Datenschnitt:31.03.2021).....	99
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAGNOLIA) (Datenschnitt: 04.05.2022).....	102
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BGB-3111-AU-003) (Datenschnitt: 31.03.2021).....	103
Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie MAGNOLIA (BGB-3111-214; Datenschnitt 18.01.2021).....	221
Abbildung 4-9: Patientenfluss der Studie MAGNOLIA (BGB-3111-214; Datenschnitt 04.05.2022).....	222
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie BGB-3111-AU-003 (Datenschnitt 31.03.2021). 232	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophile Count (absolute Neutrophilen-Zahl)
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
AST	Aspartataminotransferase
AV	Atrioventrikulär
BCR	B-Cell Receptor (B-Zellrezeptor)
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
Bpm	Beats per Minute (Schläge pro Minute)
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
B.V.	Besloten Vennootschap (Gesellschaft mit beschränkter Haftung)
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CBC	Complete Blood Count (vollständiges Blutbild)
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Therapie mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	CoronaVirus Disease (Coronavirus-Krankheit)
CR	Complete Remission (vollständige Remission)

Abkürzung	Bedeutung
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRR	Complete Response Rate (vollständige Ansprechrate)
CRu	Complete Remission unconfirmed (vollständige Remission, nicht bestätigt)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CVP	Therapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison
CYP	Cytochrom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Duration of Response (Ansprechdauer)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
einschl.	Einschließlich
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
etc.	Et cetera
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (Studienregister der europäischen Union)
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

Abkürzung	Bedeutung
FC	Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid
FCM	Therapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FDG	F-Fluorodeoxyglucose
FFPE	Formalin-fixed, paraffin-embedded (Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GVHD	Graft versus Host Disease (Graft-versus-host Erkrankung)
h	Hora (lat.: Stunde)
HBcAb	Hepatitis B-Core-Antibody (Hepatitis B-Kernprotein-Antikörper)
HBcAk	Hepatitis B-Core-Antikörper
HBsAg	Hepatitis B surface antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
H. pylori	Helicobacter pylori
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (internationales Metaregister klinischer Studien)
inkl.	Inklusive
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LTE	Long-Term Extension
m	Männlich

Abkürzung	Bedeutung
m ²	Quadratmeter
MALT	Mucosa Associated Lymphatic Tissue (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe)
Max/max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
Min/min	Minimum
min	Minute(n)
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Model für wiederholte Messungen)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MZL	Marginalzonenlymphom
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
N	Anzahl an Patienten (in der Analyse)
NCI	National Cancer Institute
n. d.	Nicht durchgeführt
NE	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nMZL	Nodales Marginalzonenlymphom
NYHA	New York Heart Association
n. z.	Nicht zutreffend
OP	Operation

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD	Progression of Disease (Krankheitsprogression)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
p. o.	Per oral
PR	Partial Response (partiellere Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtete Ergebnisse)
PRR	Partial Response Rate (partielle Ansprechrage)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) [nach MedDRA]
p-Wert	Probabilis-Wert (Wahrscheinlichkeitswert)
QD	Quaque die (lat.: einmal täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RCHOP	Therapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison
RCVP	Therapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison
RNA	Ribonukleinsäure
r/r	Rezidiert/refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
sGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
sGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
sMZL	Splenisches Marginalzonenlymphom
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SYK	Spleen Tyrosine Kinase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Time to Failure (Zeit bis zum Therapieversagen)
TTR	Time to Response (Zeit bis zum Therapieansprechen)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
v	Version
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung [des Gemeinsamen Bundesausschusses]
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
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

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörper erhalten haben (1).

Datenquellen

Es erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche entsprechend den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Zur Identifikation relevanter Studien wurden das Studienregister clinicaltrials.gov, das Studienregister der europäischen Union („European Union Clinical Trials Register“, EU-CTR), das Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (internationales Metaregister klinischer Studien, „International Clinical Trials Registry Platform Search Portal“, ICTRP), das Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), das Arzneimittel-informationssystem AMIce sowie auf der Internetseite des G-BA nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Es erfolgte eine Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT). Für das zu bewertende Arzneimittel Zanubrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Aus diesem Grund wurde nachfolgend nach weiteren Untersuchungen gesucht. Im vorliegenden Modul 4C werden Daten der Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 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 Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, sind in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 zu finden. Es wurde im ersten Schritt nach vollpublizierten oder vollberichteten RCT gesucht. Im zweiten Schritt wurde nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht.

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

Das MZL gehört zu den seltenen Erkrankungen. Aufgrund fehlender Therapieoptionen für einen möglichen Vergleichsarm basierte die Zulassung der EMA auf den einarmigen Phase II-Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003. Der bisher ungedeckte, hohe therapeutische Bedarf im MZL und Deckung durch Zanubrutinib wurde von der EMA aufgrund eines deutlichen Vorteils gegenüber den bisher bestehenden Therapien durch eine Verlängerung des Unterlagenschutzes um ein Jahr adressiert. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens werden die einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 herangezogen. Die Beschreibung der Studien erfolgte mithilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (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 Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) § 5 Absatz (Abs.) 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt (2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zanubrutinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben (1). Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit dargestellt.

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

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben

MAGNOLIA

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) waren in der Studie MAGNOLIA 13 Patienten verstorben. Dies entspricht einem Anteil von 19,1 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 28,68 Monate.

BGB-3111-AU-003

In der Studie BGB-3111-AU-003 waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) drei Patienten (15 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

MAGNOLIA

Bei 22 von 68 Patienten (32,4 %) der Studie MAGNOLIA trat zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) eine Krankheitsprogression oder der Tod ein. Der Median wurde nicht erreicht.

BGB-3111-AU-003

Eine Krankheitsprogression oder der Tod traten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) bei sieben der insgesamt 20 Patienten (35,0 %) der Studie BGB-3111-AU-003 ein. Auch hier wurde der Median nicht erreicht.

Gesamtansprechen

MAGNOLIA

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) zeigten 45 von 68 Patienten (66,2 %, 95 %-KI: [53,68; 77,21]) in der Studie MAGNOLIA ein Gesamtansprechen gemäß der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Hierbei erreichten 17 Patienten (25,0 %) ein vollständiges Ansprechen, 28 Patienten (41,2 %) ein partielles Ansprechen und 13 Patienten (19,1 %) eine stabile Erkrankung. Bei acht Patienten (11,8 %) lag eine Progression der Erkrankung vor.

Bei zwei Patienten der Studienpopulation lag eine Transformation von einem MZL in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL) vor. Bei Betrachtung von ausschließlich Patienten mit MZL ergibt sich eine Gesamtansprechrates von 68 % [95 %KI: 55,6; 79,1]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug für diese Patienten 2,79 Monate. Die beobachteten Gesamtansprechrates waren bei den drei verschiedenen MZL-Subtypen vergleichbar (1).

BGB-3111-AU-003

Anhand der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL zeigten 17 von 20 Patienten (85,0 %, 95 %-KI: [62,1; 96,8]) in der Studie BGB-311-AU-003 zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) ein Gesamtansprechen, wobei vier Patienten (20,0 %) ein vollständiges Ansprechen und 13 Patienten (65,0 %) ein partielles Ansprechen erreichten. Zwei Patienten (10,0%) erreichten als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankung und ein Patient (5,0 %) erlitt eine Progression der Erkrankung.

Ein deskriptiver Vergleich von Zanubrutinib gegenüber publizierten Studienergebnissen zu Ibrutinib und Acalabrutinib zeigt, dass Patienten, die Zanubrutinib erhalten, besser auf die Therapie ansprechen. In der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1121, in die Patienten mit r/r MZL eingeschlossen und mit Ibrutinib behandelt wurden, erreichten 10 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen, 48 % ein partielles Ansprechen und 30 % eine stabile Erkrankung. Eine progrediente Erkrankung zeigten 5 % der Patienten (6). Ähnliche Daten wurden unter Acalabrutinib in einer Phase II-Studie beobachtet (CR: 12,5 %; PR: 40 %; SD: 47,5 %) (7). In den Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 konnte ein vollständiges Ansprechen bei 25 % bzw. 20 % der Patienten erreicht werden. Das Gesamtansprechen unter Zanubrutinib (MAGNOLIA: 66,2 %; BGB-3111-AU-003: 85,0 %) war ebenfalls höher als unter Ibrutinib (58 %) oder Acalabrutinib (52,5 %). Die Behandlung mit Zanubrutinib bietet somit die Chance auf eine langanhaltende und tiefe Remission.

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

Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline zeigte sich eine Verbesserung des Gesundheitszustands bei einer Behandlung mit Zanubrutinib. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte ebenfalls für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 beobachtet werden. Für die Symptomskalen Schmerz und Obstipation zeigte sich eine geringfügige Verschlechterung in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline. Diese Daten zeigen, dass Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die teilweise bereits mehrere Therapielinien erfahren haben, mehrheitlich zu einer Verbesserung der Symptomatik führen kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***MAGNOLIA***

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

Sicherheit***MAGNOLIA***

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

BGB-3111-AU-003

Unter Zanubrutinib traten bei allen Patienten der Studie BGB-3111-AU-003 UE, unabhängig vom Schweregrad auf. Bei elf Patienten (55,0 %) wurden schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) erfasst und SUE traten bei neun Patienten (45,0 %) auf. Bei zwei Patienten (10 %) kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Innerhalb der Studie trat kein Tod aufgrund von UE ein.

Im deskriptiven Vergleich gegenüber publizierten Daten zu Ibrutinib zeigt sich die bessere Verträglichkeit von Zanubrutinib. In der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1121, in die Patienten mit r/r MZL eingeschlossen wurden, erlitten 8 % der Patienten ein Vorhofflimmern und 68 % der Patienten ein Blutungsereignis (6). Unter Zanubrutinib traten UE des Vorhofflimmerns oder -flatterns (MAGNOLIA: 2,9 %; BGB-3111-AU-003: 0,0 %) oder Blutungsereignisse (MAGNOLIA: 41,2 %; BGB-3111-AU-003: 60,0 %) seltener bzw. gar nicht auf. 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. Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und schwere Arrhythmien, ein Herzversagen sowie plötzlicher tödlicher kardialer Ereignisse, insbesondere für Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 und kardialen Komorbiditäten (8, 9).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das MZL ist eine seltene Erkrankung mit geringer Evidenzlage und hohem therapeutischen Bedarf. Aus diesem Grund sind die einarmigen Phase II-Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 von der EMA als ausreichend für die Zulassung von Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, angesehen.

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

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

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 erwachsener Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben (1). Im vorliegenden Modul 4 C werden Daten der Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 präsentiert.

Patientenpopulation

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird für erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, bestimmt.

Intervention

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

Vergleichstherapie

In dem am 15.02.2022 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)-Optionen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) MZL bestimmt, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben. Für die Wahl der zVT sind demnach die Vortherapie und deren Verträglichkeit, der Krankheitsverlauf unter Berücksichtigung der Dauer der vorherigen Remission sowie der Allgemeinzustand der Patienten von Bedeutung (10).

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Zanubrutinib für Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, wird folgende zVT gewählt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes

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 werden die Zulassungsstudien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 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 und Tabelle 4-3 werden die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben – Suche nach RCT

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	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	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Remissionsdauer) und des Allgemeinzustandes	abweichende Vergleichstherapie, bzw. Dosis- oder Therapieschema oder Darreichungsform, die nicht der Fachinformation entsprechen
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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
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.		

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben – Suche nach weiteren Untersuchungen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	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
Vergleichs- therapie	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u. a. Remissionsdauer) und des Allgemeinzustandes	abweichende Vergleichstherapie, bzw. Dosis- oder Therapieschema oder Darreichungsform, die nicht der Fachinformation entsprechen
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	keine Einschränkung auf RCT	nicht-klinische Studien; nicht-interventionelle 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 TREND-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) nach RCT und weiteren Untersuchungen. Die Suchstrategien wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und waren getrennt in Blöcken nach Intervention und Studientyp aufgeteilt. Für die Einschränkung des Studientyps zur Suche nach RCT wurde der validierte Wong-Filter in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in MEDLINE zusätzliche der Cochrane-Filter verwendet (11). 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/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Am 18./19.10.2022 erfolgte eine Suche nach Studien in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken. Gemäß Dossievorlage wurde in der Datenbank clinicaltrials.gov, dem Studienregister der europäischen Union EU-CTR, dem Suchportal der WHO ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem AMIce nach RCT und weiteren Untersuchungen 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.

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

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.

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, Tabelle 4-3) 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 des AMice, der EMA sowie der Internetseite des G-BA erfolgte gemäß Verfahrensordnung 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 des klinischen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) der Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F) (4, 5, 12-15). Die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials beruht auf Vorgaben des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfahrensordnung des G-BA (2, 16).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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 TREND-Statements (Item 1 bis 22) inklusive Darstellung des Patientenflusses beschrieben (Anhang 4-E). Die Informationen wurden dem jeweiligen CSP, dem SAP sowie dem CSR entnommen (4, 5, 12-15).

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 Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 herangezogen. In der Studie MAGNOLIA wurden Patienten mit r/r MZL eingeschlossen, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben. In die Studie BGB-3111-AU-003 wurden Patienten mit malignen B-Lymphomen eingeschlossen. Aus der Studie BGB-3111-AU-003 wurden entsprechend ausschließlich Daten von Patienten mit r/r MZL herangezogen, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Patientencharakteristika

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Geografische Region

Krankheitscharakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Subentität
- Krankheitslokalisation (für Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe-Lymphom (Mucosa Associated Lymphatic Tissue, MALT) Subentität)
- Krankheitsstatus nach letzter Therapie (rezidiert oder refraktär)
- Knochenmarkbeteiligung zur Baseline
- B-Symptomatik
- Bulky Disease¹
- Extranodale Erkrankung

Vor- und Begleittherapien

- Zeit von initialer Diagnose bis Studienaufnahme/erster Dosis
- Zeit von Ende der letzten Therapie bis Studienaufnahme/erster Dosis
- Vorgegangene Stammzelltransplantation
- Vorgegangene Strahlentherapie
- Anzahl vorangegangener Therapielinien
- Vorgegangene Therapien

¹: Bezeichnet ein großvolumiges Tumor- bzw. Lymphknotenkonglomerat oder eine tumorbedingte Mediastinalverbreitung. Außerhalb des Thorax: bezeichnet jeden Tumor mit einer Masse über 10 cm Durchmesser (bulky = massig).

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet. Für die Studie BGB-3111-AU-003 werden im vorliegenden Dossier keine Daten zur Symptomatik in der Nutzendimension Morbidität mithilfe der EQ-5D VAS sowie des EORTC QLQ-C30 und keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Diese Endpunkte wurden in der Studie BGB-3111-AU-003 nicht erhoben.

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

- Unerwünschtes Ereignis (UE) (Gesamtraten sowie nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Begriff (Preferred Term, 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)
- SUE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtraten sowie nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse (Gesamtraten sowie differenziert nach Schweregrad)

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

In den Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 ist das Gesamtüberleben 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 (13, 15).

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 (17). 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 den Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 ist definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Krankheitsprogression wurde durch eine unabhängige Prüfungskommission (Independent Review Committee, IRC) gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation erhoben (12-15, 18).

Die Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS wurden auf Grundlage eines Leitfadens der Food and Drug Administration (FDA) aus den Jahren 2007 (BGB-3111-AU-003) und 2018 (MAGNOLIA) wie folgt definiert (13, 15):

Tabelle 4-4: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS der Studie MAGNOLIA

Zensierungsgrund	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Resultat
Keine Krankheitsbewertung zur oder nach Baseline	Datum der ersten Studienbehandlung	Zensierung
Krankheitsprogression oder Tod zwischen geplanten Krankheitsbewertungen	Datum des Todes oder erste Krankheitsbewertung, an der eine Krankheitsprogression stattgefunden hat, je nachdem, was zuerst eintrat	Progressionsereignis
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder Studienaustritt (inkl. Lost-to-Follow-Up ohne Krankheitsprogression)	Datum der letzten Krankheitsbewertung	Zensierung
Beginn einer neuen Krebsbehandlung vor dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod	Datum der letzten Krankheitsbewertung vor dem Beginn der neuen Krebsbehandlung	Zensierung
Tod vor der ersten Krankheitsbewertung	Datum des Todes	Ereignis
Tod oder Krankheitsprogression nach mehr als einer verpassten Krankheitsbewertung	Datum der letzten Krankheitsbewertung ohne dokumentierte Krankheitsprogression vor Tumorbeurteilung.	Zensierung
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-5: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS der Studie BGB-3111-AU-003

Zensierungsgrund	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Resultat
Krankheitsprogression oder Tod zwischen geplanten Krankheitsbewertungen	Datum des Todes oder erste Krankheitsbewertung, an der eine Krankheitsprogression stattgefunden hat, je nachdem, was zuerst eintrat	Progressionsereignis
Tod vor der ersten Krankheitsbewertung oder zwischen angemessener Krankheitsbewertung	Datum des Todes	Progressionsereignis
Keine Krankheitsbewertung zur Baseline	Datum der ersten Studienbehandlung	Zensierung
Beginn einer neuen Krebsbehandlung vor dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod	Datum der letzten Krankheitsbewertung vor dem Beginn der neuen Krebsbehandlung	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 IRC sichergestellt (13, 15).

Patientenrelevanz

Das MZL 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 MZL-Symptomatik bei guter Verträglichkeit. Dies wird durch ein möglichst langes progressionsfreies Überleben erreicht. 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 Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 ist definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem und partiellem Ansprechen. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte sowohl durch eine IRC als auch den Prüfarzt. Dabei wurde das Gesamtansprechen nach der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL ausgewertet und kategorisiert (12-15, 18).

Validität

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch eine IRC anhand genau definierter Kriterien von Cheson und Kollegen (18), sodass eine objektive Erhebung des Endpunktes gewährleistet ist. Lymphadenopathien, Knochenmarkinfiltrationen und etwaige neue Läsionen sowie Organomegalien wurden mittels Computertomografie (CT) bzw. Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-CT beurteilt. Die Auswertung des Gesamtansprechens ist entsprechend als valide zu betrachten.

Patientenrelevanz

Das MZL 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.

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 (20, 21). 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 (22). 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 dargestellt. Die EQ-5D VAS wurde in der Studie MAGNOLIA zur Baseline sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 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 (23). Zudem wurde die Validität der EQ-5D VAS bereits in Nutzenbewertungsverfahren zu hämatonkologischen Indikationen durch das IQWiG bzw. den G-BA bestätigt (24-28).

Patientenrelevanz

Als Messinstrument zur Beurteilung des Gesundheitszustands spiegeln sich Veränderungen in der EQ-5D VAS direkt in den Symptomen und im Gesundheitszustand der Patienten wider. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind wiederum gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (17).

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Operationalisierung

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

Bei der Beantwortung der Fragen zur Symptomatik sollen die Patienten ihre Symptome in der vorangegangenen Woche einschätzen und die Antwort jeweils auf einer 4 Punkte Skala 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, Verstopfung, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert (29).

Wie bei der EQ-5D VAS wird beim EORTC QLQ-C30 jede Auswertung als Veränderung zur Baseline dargestellt. Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie MAGNOLIA zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 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 hämatoonkologischen Erkrankungen angewandt. Der G-BA hat in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu hämatoonkologischen Erkrankungen die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (24-26, 28).

Patientenrelevanz

Krankheitsbedingte Symptome stellen für Patienten eine große Belastung dar und werden beim Fortschreiten der MZL je nach Subentität unter anderem in Form von Fatigue, Dyspepsie und schmerzhaften Splenomegalien wahrgenommen (30, 31). 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 (17).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand

Operationalisierung

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

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

Im vorliegenden Dossier wird für den EORTC QLQ-C30 jede Auswertung als Veränderung zur Baseline dargestellt. Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie MAGNOLIA zur Baseline, sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 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 hämatoonkologischen Erkrankungen angewandt. Der G-BA hat in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu hämatoonkologischen Erkrankungen die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (24-26, 28).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Funktionalität der Patienten und die damit einhergehende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (17).

Sicherheit

Operationalisierung

In den Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 erfolgte die Erhebung von UE und SUE durch den Prüfarzt. Wenn Patienten das Screening nicht bestanden, endete die Meldung von SUE zum Zeitpunkt, an dem sie durch das Screening fielen. Nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation wurden alle UE und SUE unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation bis zum definierten Enddatum gemeldet. Der entsprechende Beobachtungszeitraum umfasste die gesamte Behandlungsdauer bis 28 (BGB-3111-AU-003) bzw. 30 Tage (MAGNOLIA) nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Über den zuvor definierten Zeitraum hinaus wurden zudem jegliche potenziell durch die Studienmedikation bedingte UE (BGB-3111-AU-003) und SUE (MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003) erhoben.

Gemäß den Studienprotokollen der Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 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 (12, 14).

Die Kodierung der UE wurde entsprechend dem medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 18.1 bzw. 20.0 oder höher) und Einteilung des Schweregrads nach den Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (CTCAE) Version 4.03 durchgeführt (12, 14).

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

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

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

Im vorliegenden Dossier werden folgende Analysen zur Sicherheit dargestellt:

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

Als UE von besonderem Interesse wurden folgende UE eingeschlossen:

- Blutungen
- Schwere Blutungen
- Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern
- Bluthochdruck
- Sekundäre Primärtumore
- Hautkrebs
- Tumorlysesyndrom
- Infektionen
- Opportunistische Infektionen
- Neutropenie
- Thrombozytopenie
- Anämie

Validität

Die Erfassung sowie Auswertung der unerwünschten Ereignisse und deren Schweregrade in den Studien MAGNOLIA und BGB3111-AU-003 erfolgte gemäß internationalem Standard (MedDRA Version 18.1 bzw. 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 (17).

Analysepopulationen

Die Analysen erfolgten auf Grundlage der Patienten mit MZL, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben.

Statistische Methodik zur Auswertung der Endpunkte

Deskriptive Auswertung

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns erfolgt die Darstellung der Ergebnisse deskriptiv. Binäre Endpunkte wurden mittels relativer und absoluter Häufigkeit, sowie kontinuierliche Endpunkte mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum, Median und Maximum dargestellt. Mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse wurden sowohl eine Kaplan-Meier-Kurve als auch Mediane bestimmt.

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.

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.

Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmotifikatoren 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 Effektmotifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 erfolgt eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen in Anhang 4-G. Interaktions- und Homogenitätstests wurden aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns nicht 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 (16).

Tabelle 4-6: Subgruppenanalysen der Studie MAGNOLIA

Patientencharakteristika	Subgruppenanalysen
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Alter	< 65 vs. ≥ 65 Jahre
Geografische Region	Nordamerika vs. Europa vs. Asiatisch-Pazifischer Raum
ECOG-PS	0 vs. ≥ 1
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	< 3 vs. ≥ 3
MZL-Subentität	MALT vs. nMZL vs. sMZL vs. unbekannt
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere 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 4-7: 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
Nicht zutreffend.					

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

Stand der Information: 18.10.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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.

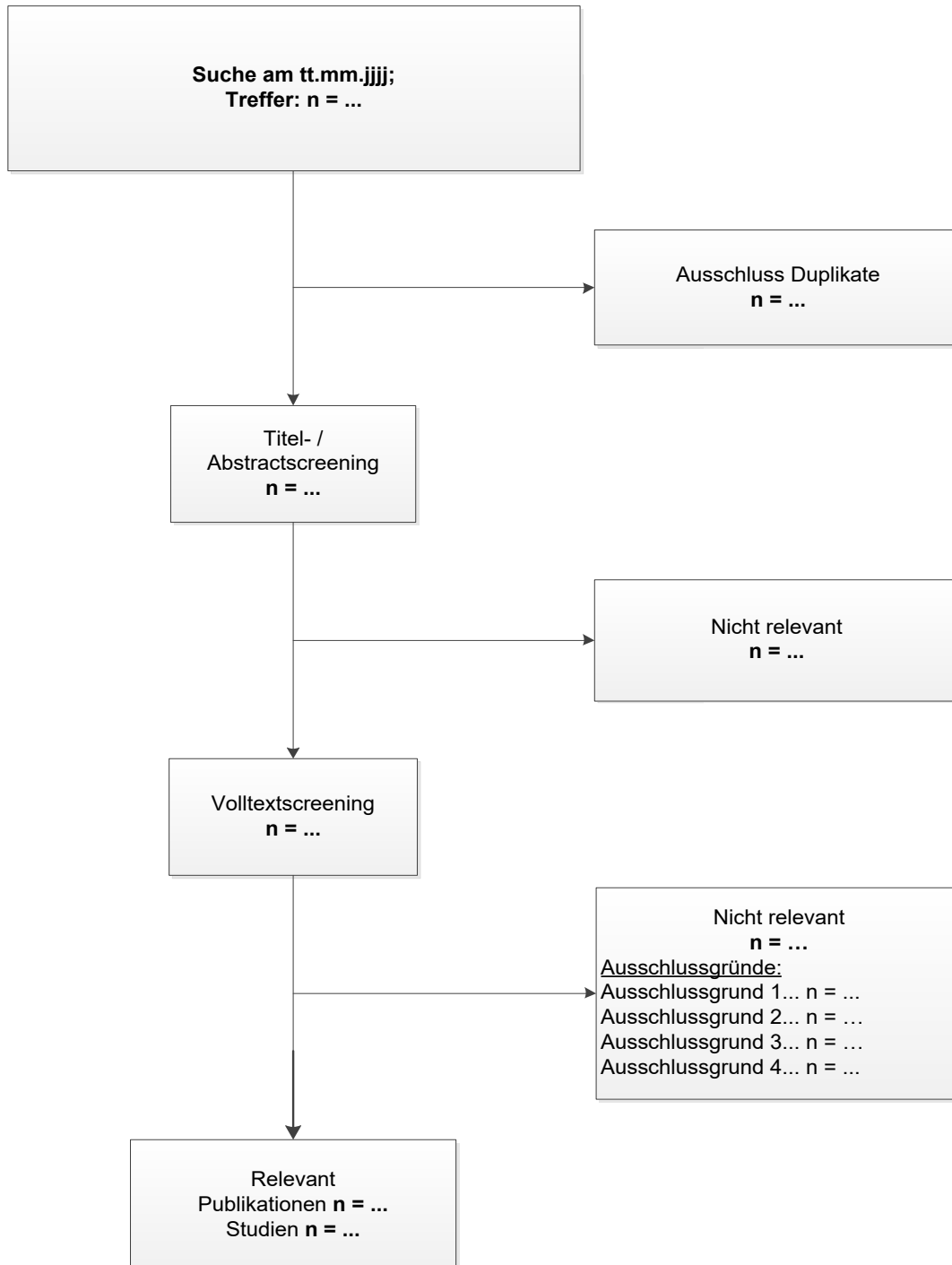


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

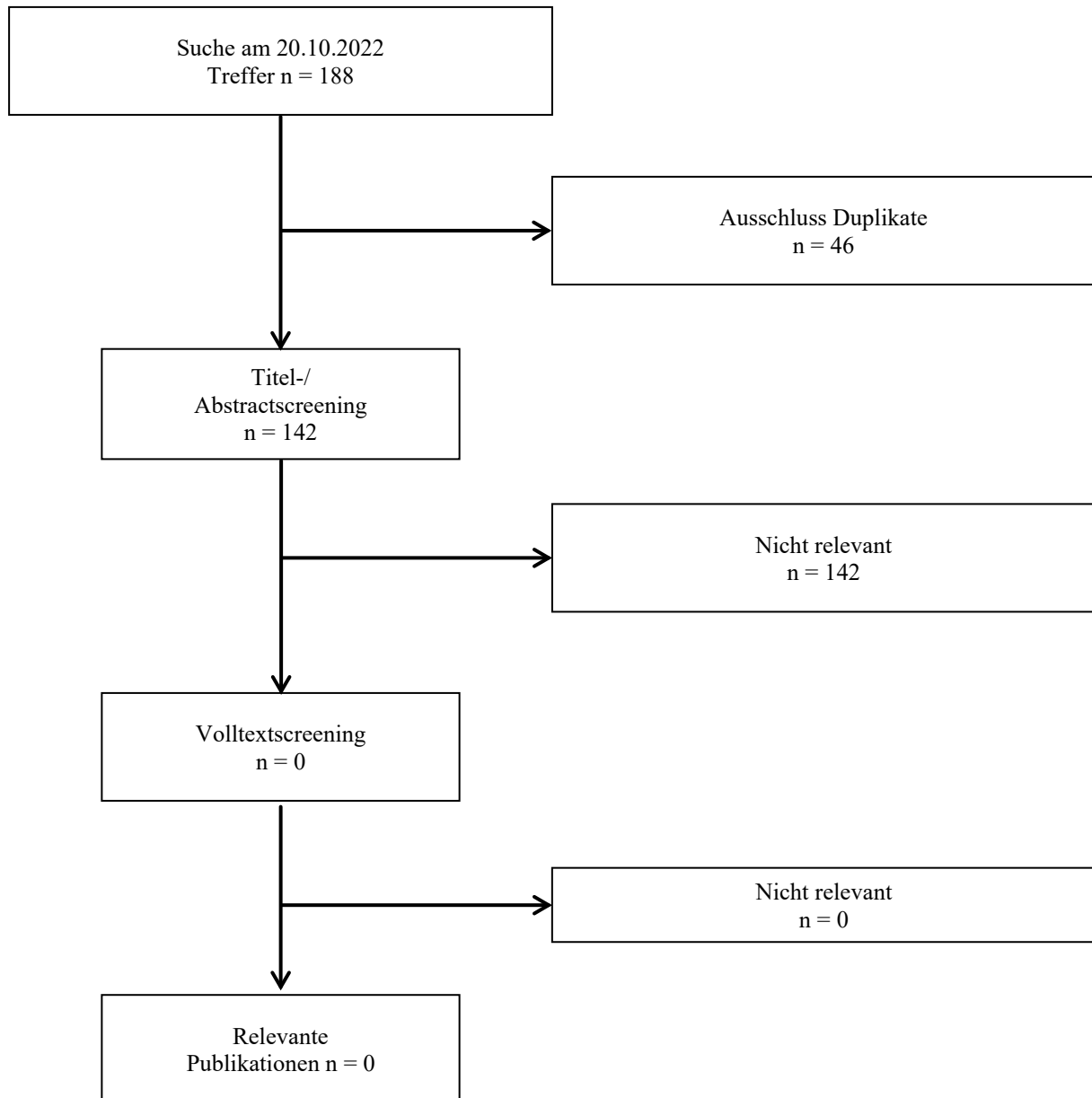


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (Stand: 20.10.2022).

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 4-7) 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 4-9: 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)
Es wurden keine Studien identifiziert.				
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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten RCT 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 4-10 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 4-11: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<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 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

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.

Nicht zutreffend.

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			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
	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 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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.

Tabelle 4-20: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 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.

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Nicht zutreffend.						

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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 4-22: 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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 4.3.1.3.2.

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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: 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 4.3.1.3.2.

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MAGNOLIA (BGB-3111-214, NCT03846427)	ja	ja	abgeschlossen	19.02.2019 bis 04.05.2022 1. Datenschnitt: 18.01.2021 2. Datenschnitt: 04.05.2022	Zanubrutinib (160 mg BID), oral in Kapselform
BGB-3111-AU-003 (NCT02343120)	ja	ja	abgeschlossen	16.09.2014 bis 31.03.2021 1. Datenschnitt: 02.10.2020 2. Datenschnitt: 31.03.2021	<u>Teil 1 (Dosis-Eskalationsphase)</u> Zanubrutinib (40 mg bis 320 mg QD), oral in Kapselform <u>Teil 2 (Dosis-Erweiterungsphase)</u> Zanubrutinib (320 mg QD oder 160 mg BID), oral in Kapselform
BGB-3111-215 (NCT04116437)	nein	ja	laufend	15.10.2019 bis heute	Zanubrutinib (160 mg BID oder 320 mg QD)
BGB-3111-1002 (NCT03189524)	ja	ja	abgeschlossen	05.07.2016 bis 26.08.2020 Finaler Datenschnitt: 15.10.2020	<u>Teil 1 (Dosis-Findungsphase)</u> Zanubrutinib (160 mg BID oder 320 mg QD) <u>Teil 2 (Dosis-Erweiterungsphase)</u> Zanubrutinib (160 mg BID), oral in Kapselform
Eine weitere Studie des pharmazeutischen Unternehmers ist die Studie BGB-3111-LTE1. Für diese Studie liegen keine Ergebnisse vor. Verfügbare Studiendokumente sind in Modul 5 abgelegt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 18.10.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BGB-3111-215	Population
BGB-3111-1002	Population
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 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.]

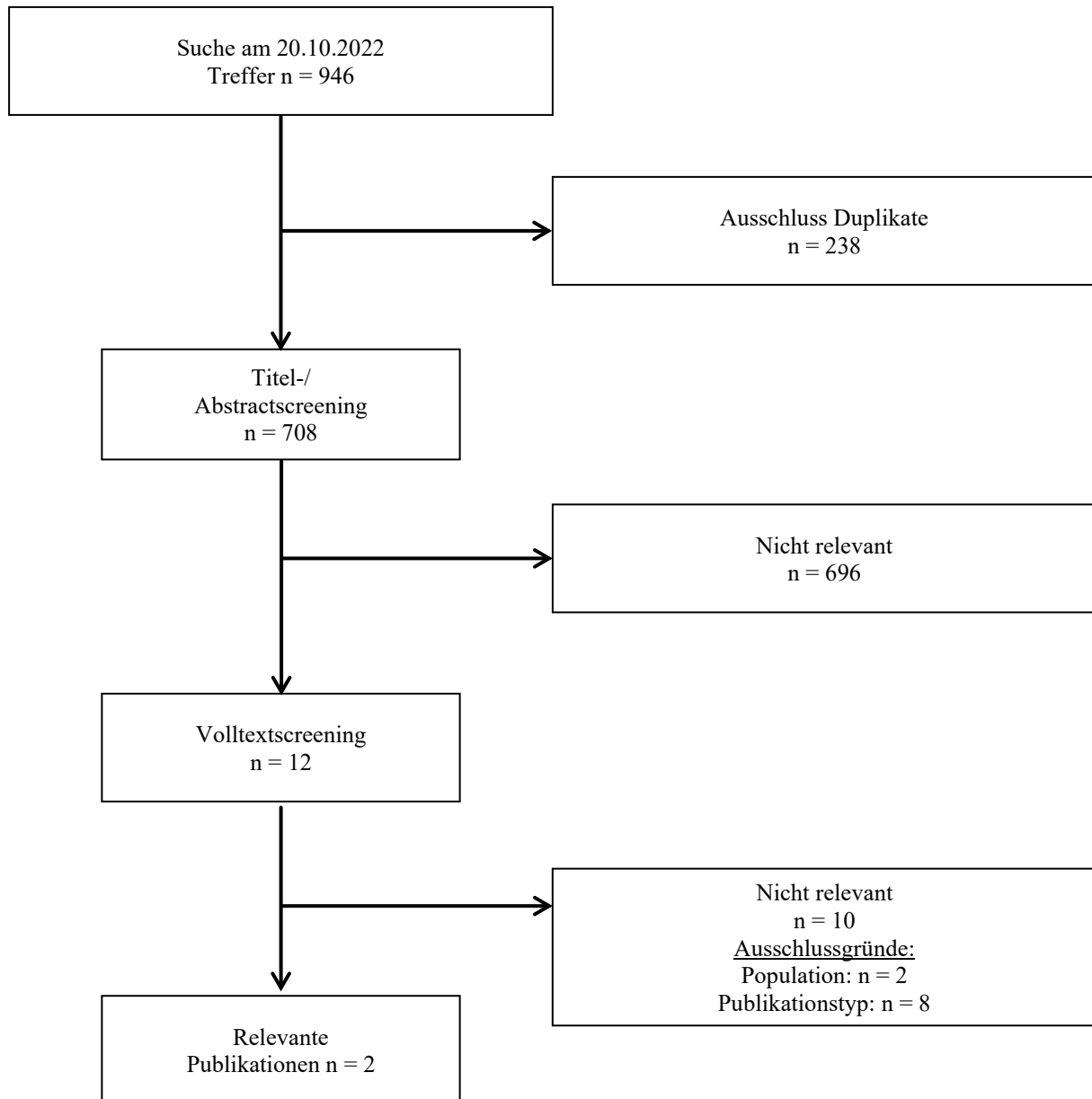


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 20.10.2022 durchgeführte bibliografische Literaturrecherche erzielte insgesamt 946 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 238$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 708 Publikationen gemäß der in Tabelle 4-3 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 12 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Letztendlich wurden zwei der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft:

Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H et al. “*The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma.*” Clin. Cancer Res. 2021;27(23): 6323.

Phillips, T., Chan, H., Tam, C. S., Tedeschi, A., Johnston, P., Oh, S. Y., Opat, S., Eom, H. S., Allewelt, H., Stern, J. C., Tan, Z., Novotny, W., Huang, J., & Trotman, J. (2022). “*Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma.*” Blood advances, 6(11), 3472–3479.

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

4.3.2.3.1.3 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 4-31) 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.]

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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 Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MAGNOLIA (BGB-3111- 214)	<ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov (NCT03846427) (32) • EU-CTR (2018-001284-24) (33) • ICTRP (NCT03846427) (34) 	ja	ja	abgeschlossen
BGB-3111- AU-003	<ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov (NCT02343120) (35) • ICTRP (NCT02343120) (36) 	ja	nein	abgeschlossen
<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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 18.10.2022

4.3.2.3.1.4 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 4-31) 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.]

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 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

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 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 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
MAGNOLIA (BGB-3111-214)	ja	ja	nein	ja (4)	ja (32-34)	ja (37)
BGB-3111-AU-003	ja	ja	nein	ja (5, 38)	ja (35, 36)	ja (39)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.2 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.

4.3.2.3.2.1 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 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interven- tionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MAGNOLIA	Einarmige, nicht verblindete, Phase II Studie	Erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer MZL	N = 68	<u>Screening</u> Bis zu 35 Tage vor der ersten Dosis <u>Behandlungsphase</u> Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) <u>Nachbeobachtung</u> Ab Krankheitsprogression bis Tod <u>Datenschnitte</u> 18.01.2021 (EMA-Einreichung) 04.05.2022 (finaler Datenschnitt)	19.02.2019 bis 04.05.2022 <u>31 Studienzentren in 9 Ländern</u> Australien, China, Italien, Groß- britannien, Neusee- land, USA, Frank- reich, Tschechien, Südkorea	<u>Primärer Endpunkt</u> ORR (IRC) <u>Sekundäre Endpunkte</u> ORR (Prüfarzt) PFS OS EQ-5D VAS EORTC QLQ-C30 Sicherheit
BGB-3111- AU-003 ^a	Nicht vergleichende, nicht verblindete, Phase I/II Studie	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer MZL	N = 20	<u>Screening</u> Bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis <u>Behandlungsphase</u> Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) <u>Nachbeobachtung</u> Ab Krankheitsprogression bis Tod <u>Datenschnitte</u> 02.10.2020 (EMA-Einreichung) 31.03.2021 (finaler Datenschnitt)	16.09.2014 bis 31.03.2021 <u>24 Studienzentren in 6 Ländern</u> Australien, Neuseeland, Italien, Südkorea, Groß- britannien, USA	<u>Primäre Endpunkte</u> Sicherheit ORR (≥ PR) (primärer Wirksamkeitsendpunkt für Patienten mit MZL) <u>Sekundäre Endpunkte</u> PRR CRR PFS OS

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		

a: Dargestellt werden die für das zu bewertende Anwendungsgebiet relevanten Patienten mit MZL.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zanubrutinib	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
MAGNOLIA	160 mg Zanubrutinib BID (p. o.)	-
BGB-3111-AU-003	320 mg Zanubrutinib QD (p. o.) oder 160 mg Zanubrutinib BID (p. o.)	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
Demografie		
Alter (in Jahre)		
n	68	20
MW (SD)	67,9 (11,41)	69,5 (7,47)
Median (Min; Max)	70,0 (37; 95)	69,5 (52; 85)
Altersgruppe (n (%))		
< 65 Jahre	27 (39,7)	4 (20,0)
≥ 65 - < 75 Jahre	22 (32,4)	12 (60,0)
≥ 75 Jahre	19 (27,9)	4 (20,0)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	36 (52,9)	10 (50,0)
Weiblich	32 (47,1)	10 (50,0)
Abstammung (n (%))		
Kaukasisch	40 (58,8)	15 (75,0)
Asiatisch	13 (19,1)	4 (20,0)
Nicht dokumentiert	11 (16,2)	-
Mehrere	2 (2,9)	-
Andere	1 (1,5)	1 (5,0)
Unbekannt	1 (1,5)	-
Ethnie (n (%))		
Nicht spanisch oder Latino	58 (85,3)	8 (40,0)
Nicht dokumentiert	9 (13,2)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (1,5)	12 (60,0)

Charakteristikum	MAGNOLIA^a	BGB-3111-AU-003^b
Geografische Region (n (%))		
USA	7 (10,3)	1 (5,0)
Europa	28 (41,2)	3 (15,0)
Australien/Neuseeland	21 (30,9)	12 (60,0)
Asien	12 (17,6)	4 (20,0)
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS (n (%))		
0	39 (57,4)	7 (35,0)
1	24 (35,3)	11 (55,0)
2	5 (7,4)	2 (10,0)
Subentität (n (%))		
MALT	26 (38,2)	9 (45,0)
nMZL	26 (38,2)	5 (25,0)
sMZL	12 (17,6)	6 (30,0)
Unbekannt	4 (5,9)	-
Krankheitslokalisation (für MALT-Subentität) (n (%))		
Gastrisch	2 (7,7)	-
Nicht gastrisch/Nicht kutan	19 (73,1)	-
Kutan	4 (15,4)	-
Unbekannt	1 (3,8)	-
Krankheitsstatus nach letzter Therapie (n (%))		
Rezidiv	44 (64,7)	-
Refraktär	22 (32,4)	-
Refraktäre Erkrankung		
Ja	-	4 (20,0)
Nein	-	15 (75,0)
Unbekannt		1 (5,0)
Knochenmarkbeteiligung (n (%))		
Ja	29 (42,6)	14 (70,0)
Nein	39 (57,4)	6 (30,0)
B-Symptomatik (n (%))		
Ungeklärter Verlust > 10 % des KG innerhalb der letzten 6 Monate	6 (8,8)	-
Ungeklärtes Fieber (> 38 C)	1 (1,5)	-

Charakteristikum	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
Nachtschweiß	12 (17,6)	-
Ja	-	4 (20,0)
Nein	-	16 (80,0)
Bulky Disease (n (%))		
≥ 10 cm	-	0 (0,0)
< 10 cm	-	20 (100,0)
≥ 5 cm	-	5 (25,0)
< 5 cm	-	15 (75,0)
> 5 cm	25 (36,8)	-
≤ 5 cm	43 (63,2)	-
> 10 cm	4 (5,9)	-
≤ 10 cm	64 (94,1)	-
Extranodale Erkrankung (n (%))		
Ja	53 (77,9)	20 (100,0)
Nein	15 (22,1)	0 (0,0)
Vortherapien		
Zeit von initialer Diagnose bis Studienaufnahme (MAGNOLIA)/ ersten Dosis (BGB-3111-AU-003), (Monate)		
n	68	20
MW (SD)	80,84 (69,654)	6,44 (4,511)
Median (Min; Max)	61,45 (2,0; 353,6)	5,97 (0,4; 17,2)
Zeit von Ende der letzten Therapie bis Studienaufnahme (MAGNOLIA)/ ersten Dosis (BGB-3111-AU-003), (Monate)		
n	68	20
MW (SD)	31,74 (35,052)	28,49 (30,428)
Median (Min; Max)	20,62 (1,0; 176,6)	17,28 (1,9; 108,7)
Vorangegangene Stammzelltransplantation (n (%))		
Ja	4 (5,9)	0 (0,0)
Nein	64 (94,1)	20 (100,0)
Vorangegangene Strahlentherapie (n (%))		
Ja	15 (22,1)	1 (5,0)
Nein	53 (77,9)	19 (95,0)

Charakteristikum	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
Anzahl vorangegangener Therapielinien		
n	68	20
MW (SD)	2,0 (1,26)	1,9 (1,02)
Median (Min; Max)	2,0 (1; 6)	2 (1; 5)
Anzahl vorangegangener Therapielinien (n (%))		
1	31 (45,6)	8 (40,0)
2	18 (26,5)	8 (40,0)
3	10 (14,7)	3 (15,0)
4	6 (8,8)	0 (0,0)
5	1 (1,5)	1 (5,0)
≥ 6	2 (2,9)	0 (0,0)
Vorangegangene Therapien (n (%))		
Rituximab-basierte Chemotherapie	60 (88,2)	19 (95,0)
Alkylierende Wirkstoffe	58 (85,3)	19 (95,0)
RCVP	25 (36,8)	13 (65,0)
BR	22 (32,4)	4 (20,0)
RCHOP	17 (25,0)	5 (25,0)
Rituximab Monotherapie	7 (10,3)	4 (20,0)
R-Chlorambucil	5 (7,4)	-
CHOP	4 (5,9)	1 (5,0)
CVP	3 (4,4)	1 (5,0)
R-Fludarabin-Mitoxantron	3 (4,4)	1 (5,0)
Chlorambucil	2 (2,9)	-
R-Lenalidomid	2 (2,9)	-
FC	-	1 (5,0)
FCM	-	1 (5,0)
Gemcitabin	-	1 (5,0)
Ofatumumab	-	1 (5,0)
Prednison und Chlorambucil	-	1 (5,0)
Splenektomie	-	1 (5,0)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3-5)		

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.

MAGNOLIA (BGB-3111-214)

Studiendesign

Bei der Studie MAGNOLIA handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische Phase II Studie mit dem Ziel die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r MZL zu untersuchen.

Ein Behandlungszyklus betrug 28 Tage. Zanubrutinib wurde in einer Dosis von 160 mg zweimal täglich, oral in Kapselform verabreicht. Der Abstand zwischen zwei Dosen sollte dabei mindestens acht Stunden betragen. Eine begleitende Therapie mit anderen Krebstherapeutika war nicht gestattet. Die Behandlung mit Zanubrutinib wurde bis zu einer Progression der Erkrankung oder bis zum Eintritt nicht akzeptabler Toxizität fortgeführt.

Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem, behandlungsbedürftigem MZL eingeschlossen. Studienteilnehmer mussten eine vorangegangene Behandlung mit mindestens einer Therapielinie, einschließlich mindestens einer Anti-CD20-gerichteten Therapie, erhalten haben und entweder kein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) erreicht haben oder nach der letzten systemischen Therapie eine dokumentierte PD haben. Der ECOG-PS musste ≤ 2 betragen. Patienten, die innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation eine Dosis einer vorherigen MZL-Therapie oder eine Chemotherapie oder Bestrahlung erhielten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie, die Gesamtansprechrates (Objective Response Rate, ORR), definiert als Anteil der Patienten mit vollständigem und partiellem Ansprechen, wurde analysiert. Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels PET Bewertungsdaten für Patienten mit F-Fluorodeoxyglyucose (FDG)-aviden Läsionen und wurde anhand der Kriterien der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL durch ein IRC bewertet (12-15, 18). Die Untersuchung der Studienteilnehmer erfolgte zunächst am Ende jedes Behandlungszyklus. Ab Behandlungszyklus 6 erfolgten die Untersuchungen am Ende jedes dritten Zyklus.

Alle Patienten, die die Studienmedikation dauerhaft aus jedwedem Grund absetzten, hatten eine letzte Studienvisite zur Sicherheitsbewertung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis und begannen anschließend mit der Langzeitbeobachtung. Diese umfasste die Überwachung des Überlebensstatus, der Krankheitsprogression und der nachfolgenden MZL-Therapie, sowie chemische und hämatologische Untersuchungen. Innerhalb der Langzeitbeobachtung wurden die Patienten alle 24 Wochen nachverfolgt, bis zur Progression der Erkrankung, dem Beginn einer neuen Krebstherapie, dem Eintritt des Tods oder des Studienendes.

Die mediane Behandlungsdauer der Patienten in der Studie MAGNOLIA betrug 18,98 Monate und die mediane Beobachtungsdauer 28,041 Monate (Tabelle 4-39). Die Mehrheit der Patienten wechselte nach Studienende in die Extensionsstudie BGB-3111-LTE1 (Tabelle 4-40).

Die Studie MAGNOLIA begann am 19.02.2019 mit der Behandlung des ersten Patienten. Für die Studie erfolgten zwei Datenschnitte. Diese erfolgten am 18.01.2021 und am 04.05.2022. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Ergebnisdarstellung der einzelnen Endpunkte für den jeweils aktuellen Datenschnitt.

Studienpopulation

In die Studie MAGNOLIA wurden 68 Patienten aus neun Ländern eingeschlossen.

Das mediane Alter der Patienten lag bei 70 Jahren (Min; Max: 37; 95). Der Anteil von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern war vergleichbar (52,9 % männlich, 47,1 % weiblich). Die Patienten stammten vor allem aus Europa (41,3 %) und Australien bzw. Neuseeland (30,9 %) und waren kaukasischer Abstammung (60,3%).

Die mediane Zeit zwischen der initialen Diagnose und der Studienaufnahme betrug ca. 62 Monate (Min; Max: 2,0; 353,6). Die Studienteilnehmer der MAGNOLIA waren überwiegend an einem MZL der Subentität MALT (38,2 %) oder der Subentität nodales Marginalzonenlymphom (nMZL) (38,2 %) erkrankt. Nach ihrer letzten Therapie waren 64,7 % der Patienten rezidiert, während 32,4 % von ihnen refraktär waren. Im Median hatten die Patienten zu Studienbeginn bereits zwei vorangegangene Therapielinien erhalten (Min; Max: 1; 6).

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patientencharakteristika sind Tabelle 4-38 zu entnehmen.

Tabelle 4-39: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Monaten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MAGNOLIA)

Kategorie	n	MW (SD)	Median in Monaten (Min; Max)
Behandlungsdauer	68	18,98 (11,337)	24,18 (0,9; 32,9)
Beobachtungsdauer	68	25,463 (7,6464)	28,041 (1,64; 32,89)
Datenschnitt: 04.05.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 4)			

Tabelle 4-40: Studienabbrüche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MAGNOLIA)

Abbruchgründe	n/N (%)
Entscheidung des Sponsors zum Übergang in die Studie BGB-3111-LTE1	38/68 (55,9)
Tod	13/68 (19,1)
Entscheidung des Sponsors	12/68 (17,6)
Rücknahme der Einverständniserklärung	3/68 (4,4)
Entscheidung des Prüfarzt	1/68 (1,5)
Andere	1/68 (1,5)
Datenschnitt: 04.05.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)	

BGB-3111-AU-003***Studiendesign***

Bei der Studie BGB-3111-AU-003 handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische Phase I/II Studie mit dem Ziel die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Patienten mit lymphatischen B-Zell-Malignitäten (u. a. MZL) zu untersuchen. Die Studie besteht aus einer Dosis-Eskalationsphase zur Bestimmung der empfohlenen Phase II-Dosis sowie einer Dosis-Erweiterungsphase zur Bewertung der Phase II-Dosis von Zanubrutinib. Die folgenden Angaben beziehen sich auf den zweiten Teil der Studie (Dosis-Erweiterungsphase), in den Patienten mit MZL eingeschlossen wurden.

Ein Behandlungszyklus betrug 28 Tage. Zanubrutinib wurde in einer Dosis von 160 mg zweimal täglich oder 320 mg einmal täglich, oral in Kapselform bis zu einer Progression der Erkrankung oder bis zum Eintritt nicht akzeptabler Toxizität verabreicht. Der Abstand zwischen zwei Dosen sollte dabei mindestens acht Stunden betragen. Eine begleitende Therapie mit anderen Krebstherapeutika war nicht gestattet.

Es wurden erwachsene Patienten mit behandlungsbedürftigem rezidivierten oder refraktären MZL und mindestens einem Biopsie-fähigem Lymphknoten eingeschlossen. Der ECOG-PS der Studienteilnehmer musste ≤ 2 betragen. Patienten mit einer vorangegangenen Therapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor oder solche, die eine andauernde Behandlung mit einem starken Cytochrom (CYP)3A Inhibitor oder Induktor erhielten wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

In der Studie BGB-3111-AU-003 wurde die Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Patienten mit MZL anhand des Gesamtansprechens analysiert. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte dabei anhand der Kriterien der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL durch den Prüfarzt. Das Ansprechen wurde in den Wochen 12, 24, 36, 48, 64, 76, 88 und 100, sowie nachfolgend im Abstand von jeweils 24 Wochen erhoben.

Alle Patienten, die die Studienmedikation dauerhaft aus jedwedem Grund absetzten, hatten eine letzte Studienvisite zur Sicherheitsbewertung innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis und begannen anschließend mit der Langzeitbeobachtung. Innerhalb der Langzeitbeobachtung wurden die Patienten alle drei Monate nachverfolgt, bis zur Progression der Erkrankung, dem Beginn einer neuen Krebstherapie, dem Eintritt des Todes oder des Studienendes.

Die mediane Behandlungsdauer der Patienten in der Studie BGB-3111-AU-003 betrug 33,58 Monate und die mediane Beobachtungsdauer 39,24 Monate (Tabelle 4-41). Der häufigste Grund für einen Studienabbruch, war der Abbruch durch den Sponsor (Tabelle 4-42).

Die Studie begann am 16.09.2014 mit der Behandlung des ersten Patienten und endete am 31.03.2021. Für die Studie wurden zwei Datenschnitte angefertigt. Diese erfolgten am 02.10.2020 und am 31.03.2021.

Studienpopulation

In die Studie BGB-3111-AU-003 wurden 20 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten lag bei ca. 70 Jahren (Min; Max: 52; 85). Männliche und weibliche Studienteilnehmer waren in der Studie zu gleichen Teilen vertreten (jeweils 50 %). Die Patienten stammten vor allem aus Australien bzw. Neuseeland (60,0 %). 15,0 % der Studienteilnehmer stammten aus Europa. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war kaukasischer Abstammung (75,0 %).

Die mediane Zeit zwischen der initialen Diagnose und der ersten Dosis der Studienmedikation betrug ca. 6 Monate (Min; Max: 0,4; 17,2). Die Studienteilnehmer der BGB-3111-AU-003 waren überwiegend an einem MZL der Subentität MALT (45,0 %) erkrankt. 25,0 % der Patienten hatte ein MZL der Subentität nMZL und 30,0 % ein MZL der Subentität splenisches Marginalzonenlymphom (sMZL). In 20,0 % waren die Patienten refraktär. Im Median hatten die Patienten zu Studienbeginn bereits zwei vorangegangene Therapielinien erhalten (Min; Max: 1; 5).

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-38 zu entnehmen.

Tabelle 4-41: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Monaten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BGB-3111-AU-003)

Kategorie	n/N	MW (SD)	Median in Monaten (Min; Max)
Behandlungsdauer	20/20	n. d.	33,58 (4,5; 60,8)
Beobachtungsdauer	20/20	39,05 (14,232)	39,24 (8,3; 62,2)
Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)			

Tabelle 4-42: Studienabbrüche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BGB-3111-AU-003)

Abbruchgründe	n/N (%)
Entscheidung des Sponsors	13/20 (65,0)
Tod	3/20 (15,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	2/20 (10,0)
Lost-to-Follow-Up	2/20 (10,0)
Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienteilnehmer der MAGNOLIA stammten vor allem aus Europa (41,2 %) und waren überwiegend kaukasisch (58,8%). Ebenso war die große Mehrheit der Studienteilnehmer der Studie BGB-3111-AU-003 kaukasischer Abstammung (75,0 %).

Patienten, die in die Studie MAGNOLIA eingeschlossen wurden, waren im Median 70,0 Jahre, Studienteilnehmer der Studie BGB-3111-AU-003 im Median 69,5 % Jahre. Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikum Ulm zeigen ein medianes Alter von 70 Jahren im Jahr 2020 für Patienten aller MZL-Subentitäten, die bereits einen Anti-CD20-Antikörper erhalten haben (40).

Etwa die Hälfte der Patienten des MZL-Registers weisen ein MALT-Lymphom auf, sodass das sMZL etwa ein Viertel und das nMZL ein Fünftel der auftretenden MZL darstellt (40). Eine Prädominanz des MALT-Lymphoms findet sich auch in der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie zum MALT-Lymphom (41). In die bewertungsrelevanten Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 wurden ebenfalls überwiegend Patienten mit MALT-Lymphom eingeschlossen.

Auf Grundlage der oben beschriebenen Charakteristika lässt sich eine hinreichende Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext feststellen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
MAGNOLIA	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	ja	ja	hoch ^b
BGB-3111-AU-003	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	n. z. ^a	ja	ja	hoch ^b

a: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht-randomisierte Studien handelt.
b: Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, weshalb keine Aussagen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Patienten und der behandelten Personen gemacht werden kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Die Studien entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und gelten demnach als hoch verzerrt.

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 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Gesamtansprechrate	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30	UE
MAGNOLIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja
BGB-3111-AU-003	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – 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 4-45: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MAGNOLIA	<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 durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt deskriptiv mittels relativer und absoluter Häufigkeit. Mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse wurden sowohl eine Kaplan-Meier-Kurve als auch Mediane bestimmt.</p>
BGB-3111-AU-003	Analog zu der Studie MAGNOLIA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAGNOLIA	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
BGB-3111-AU-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
<p>a: Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht-randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Der Endpunkt OS ist eindeutig definiert und kann objektiv und eindeutig bewertet werden. Die Analyse des OS erfolgte mithilfe adäquater statistischer Verfahren. Anhand der Studiendokumente konnte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns jedoch generell als potenziell hoch verzerrt, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene insgesamt als hoch eingeschätzt wird.

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.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]
MAGNOLIA^b		
OS	13/68 (19,1)	28,68 [27,89; 30,36]
BGB-3111-AU-003^c		
OS	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]

a: Anzahl an Patienten mit Ereignis Tod
b: Datenschnitt: 04.05.2022
c: Datenschnitt: 31.03.2021
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (3, 5)

MAGNOLIA

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) waren in der Studie MAGNOLIA 19,1 % der Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 28,68 Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurve des OS ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

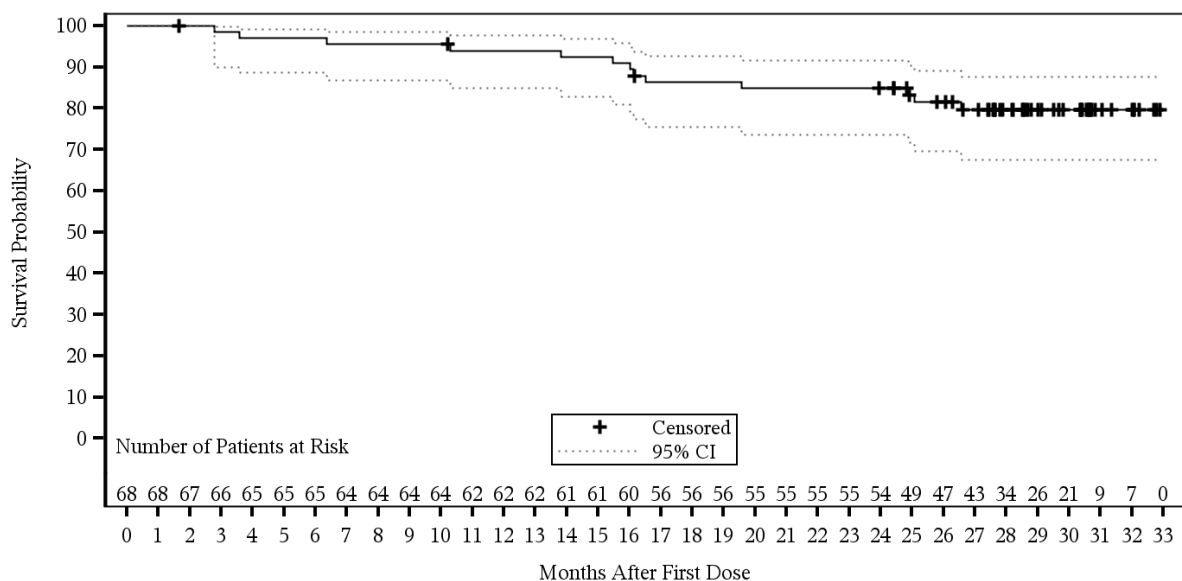


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAGNOLIA) (Datenschnitt: 04.05.2022)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

BGB-3111-AU-003

In der Studie BGB-3111-AU-003 waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) 15 % der Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht.

Abbildung 4-5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des OS.

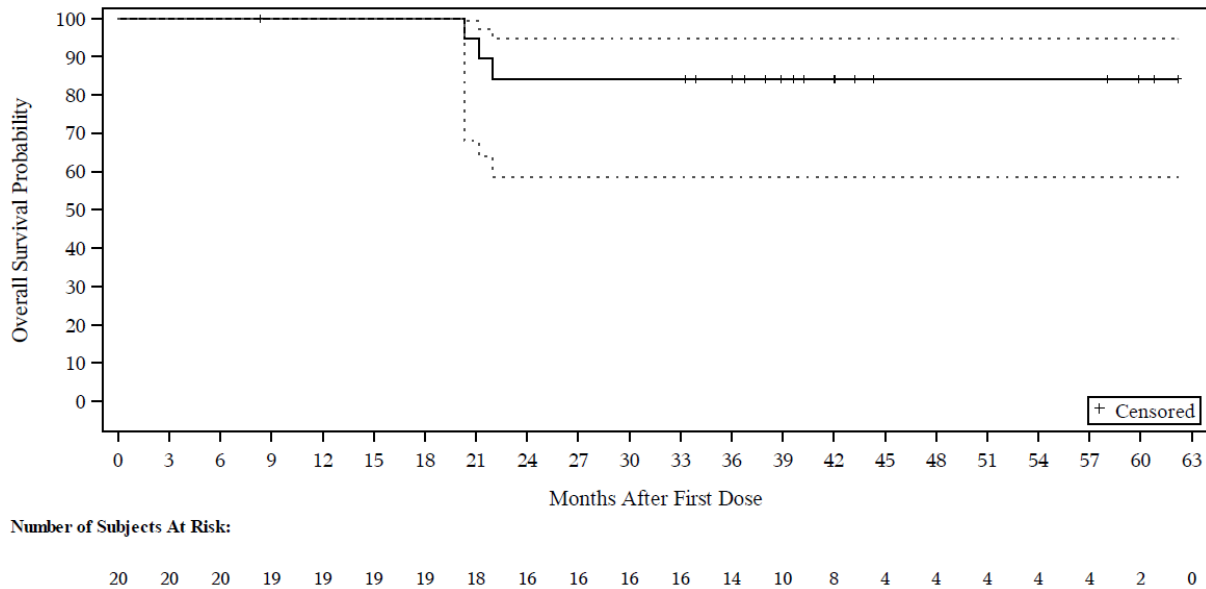


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BGB-3111-AU-003) (Datenschnitt:31.03.2021)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

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

4.3.2.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-48: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MAGNOLIA	<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.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Krankheitsprogression wurde gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation erhoben. Die Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS wurden auf Grundlage eines Leitfadens der FDA aus den Jahren 2018 definiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt deskriptiv mittels relativer und absoluter Häufigkeit. Mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse wurden sowohl eine Kaplan-Meier-Kurve als auch Mediane bestimmt.</p>
BGB-3111-AU-003	<p><u>Definition:</u> Analog zu der Studie MAGNOLIA</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Krankheitsprogression wurde gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation erhoben. Die Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS wurden auf Grundlage eines Leitfadens der FDA aus den Jahren 2007 definiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Analog zu der Studie MAGNOLIA</p> <p><u>Analysemethode:</u> Analog zu der Studie MAGNOLIA</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAGNOLIA	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
BGB-3111-AU-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a

a: Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.
b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht-randomisierte Studien handelt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Endpunkt PFS wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien erhoben. Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde bei der Studie MAGNOLIA durch ein IRC sichergestellt. Für die Studie BGB-3111-AU-003 erfolgte die Beurteilung der Krankheitsprogression durch den Prüfarzt. Die Analysen des PFS erfolgten mithilfe adäquater statistischer Verfahren. Anhand der Studiendokumente konnte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns jedoch generell als potenziell hoch verzerrt, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene insgesamt als hoch eingeschätzt wird.

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.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]
MAGNOLIA^b		
PFS	22/68 (32,4)	NE [27,4; NE]
BGB-3111-AU-003^c		
PFS	7/20 (35,0)	NE [17,1; NE]

a: Anzahl an Patienten mit Krankheitsprogression oder Ereignis Tod
b: Datenschnitt: 04.05.2022
c: Datenschnitt: 31.03.2021
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (3, 5)

MAGNOLIA

Bei 22 von 68 Patienten (32,4 %) der Studie MAGNOLIA trat zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) eine Krankheitsprogression oder der Tod ein. Der Median wurde nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

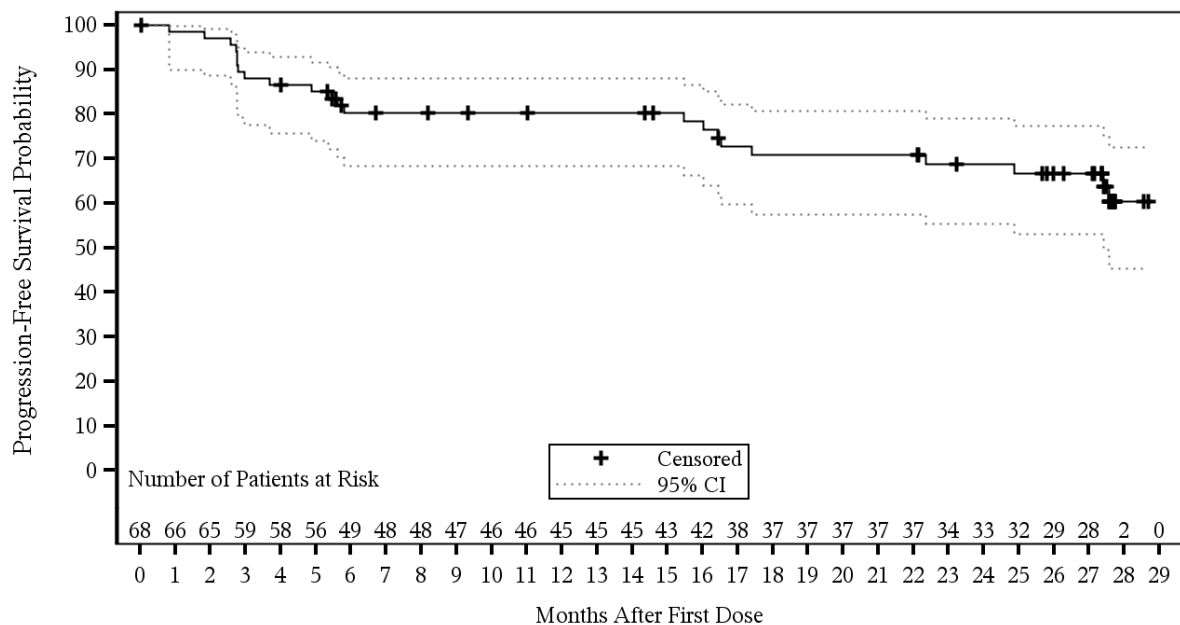


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAGNOLIA) (Datenschnitt: 04.05.2022)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

BGB-3111-AU-003

Eine Krankheitsprogression oder der Tod traten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) bei sieben der insgesamt 20 Patienten (35,0 %) der Studie BGB-3111-AU-003 ein. Der Median wurde nicht erreicht.

Die folgende Abbildung 4-7 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des PFS.

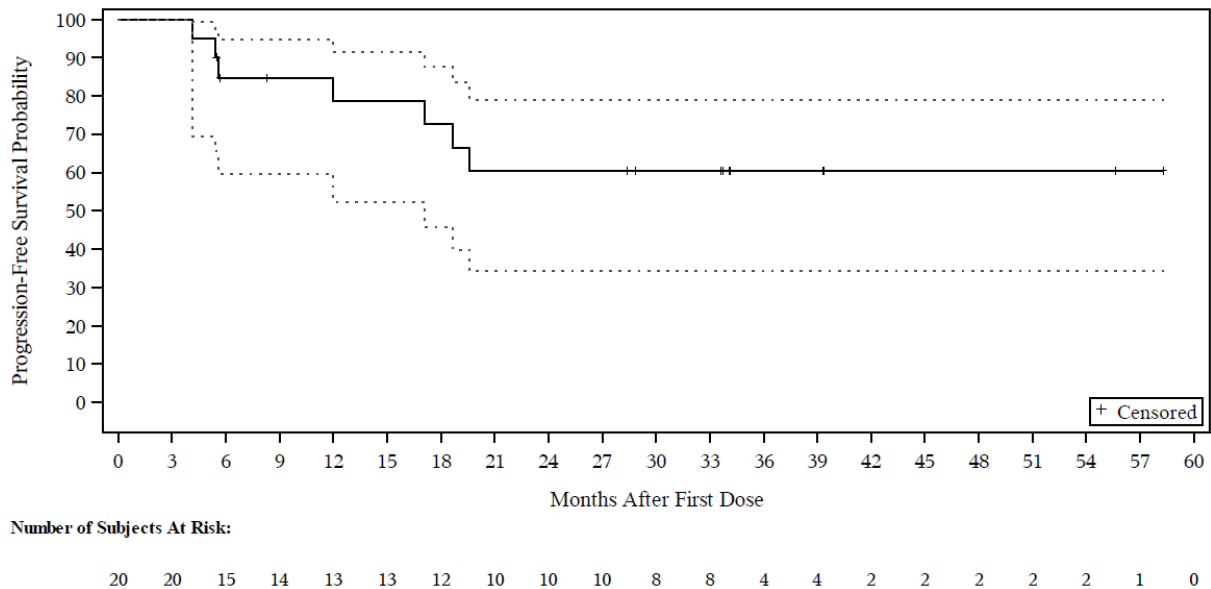


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (BGB-3111-AU-003) (Datenschnitt: 31.03.2021)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (5)

4.3.2.3.3 Morbidität: Gesamtansprechen – 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 4-51: Operationalisierung von Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MAGNOLIA	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtansprechen ist definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem und partiellem Ansprechen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Das Gesamtansprechen wurde nach der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL ausgewertet und kategorisiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt deskriptiv mittels relativer und absoluter Häufigkeit.</p>
BGB-3111-AU-003	Analog zu der Studie MAGNOLIA
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAGNOLIA	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
BGB-3111-AU-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
<p>a: Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht-randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Der Endpunkt Gesamtansprechen wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien erhoben. Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde durch ein IRC sichergestellt. Die Analysen des Gesamtansprechens erfolgten mithilfe adäquater statistischer Verfahren. Anhand der Studiendokumente konnte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns jedoch generell als potenziell hoch verzerrt, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene insgesamt als hoch eingeschätzt wird.

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.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
Gesamtansprechen^c; n/N (%) [95 %-KI]		
Gesamtansprechen ^c	45/68 (66,2) [53,68; 77,21]	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]
Bestes Ansprechen; n/N (%)		
Vollständiges Ansprechen	17/68 (25,0)	4/20 (20,0)
Partielles Ansprechen	28/68 (41,2)	13/20 (65,0)
Stabile Erkrankung	13/68 (19,1)	2/20 (10,0)
Progression der Erkrankung	8/68 (11,8)	1/20 (5,0)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 c: Das Gesamtansprechen ist definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem und partiellem Ansprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 5)		

MAGNOLIA

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) zeigten 45 von 68 Patienten (66,2 %, 95 %-KI: [53,68; 77,21]) in der Studie MAGNOLIA ein Gesamtansprechen gemäß der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL. Hierbei erreichten 17 Patienten (25,0 %) ein vollständiges Ansprechen, 26 Patienten (41,2 %) ein partielles Ansprechen und 13 Patienten (19,1 %) eine stabile Erkrankung. Bei acht Patienten (11,8 %) lag eine Progression der Erkrankung vor.

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

BGB-3111-AU-003

Anhand der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL zeigten 17 von 20 Patienten (85,0 %, 95 %-KI: [62,1; 96,8]) in der Studie BGB-311-AU-003 zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) ein Gesamtansprechen, wobei vier Patienten (20,0 %) ein vollständiges Ansprechen und 13 Patienten (65,0 %) ein partielles Ansprechen erreichten. Zwei Patienten (10,0%) erreichten als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankung und ein Patient (5,0 %) eine Progression der Erkrankung.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: EQ-5D VAS – 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 4-54: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MAGNOLIA	<p><u>Definition:</u> Der 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 VAS mithilfe derer der Patient selbständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) einordnet.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 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 Grundlage der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Für die EQ-5D VAS wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline analysiert. Die Darstellung der Veränderung zur Baseline erfolgt deskriptiv mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert (MW), SD, Minimum, Median und Maximum.</p>
BGB-3111-AU-003	In der Studie wurden keine Daten zu der EQ-5D VAS erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAGNOLIA	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
BGB-3111-AU-003	In der Studie wurden keine Daten zu der EQ-5D VAS erhoben.					
<p>a: Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht-randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Analysen des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D VAS erfolgten mithilfe adäquater statistischer Verfahren. Anhand der Studiendokumente konnte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Bedingt durch das nicht-randomisierte, unkontrollierte und unverblindete Studiendesign und daraus resultierender Kenntnis der Intervention kann eine Verzerrung des patientenberichteten Endpunkts nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial entsprechend als hoch bewertet werden.

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.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	MAGNOLIA ^a	
	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)	Rücklaufquote n (%)
Baseline	68	66 (97,1)
Zyklus 3	63	61 (96,8)
Zyklus 6	53	51 (96,2)
Zyklus 9	49	48 (98,0)
Zyklus 12	46	43 (93,5)
Zyklus 18	39	34 (87,2)
Zyklus 24	37	36 (97,3)
Zyklus 30	29	29 (100,0)
Safety Follow-Up	7	1 (14,3)

a: Datenschnitt: 04.05.2022
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (3)

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS betragen in der Studie MAGNOLIA bis einschließlich Zyklus 30 über 70 %. Entsprechend wird nachfolgend die Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	MAGNOLIA ^a		
	n/N (%)	MW (SD)	Veränderung zur Baseline MW (SD)
Baseline	66/68 (97,1)	76,1 (19,39)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	78,0 (21,62)	1,6 (18,15)

a: Datenschnitt: 04.05.2022
 b: Alle Patienten, die die Studienmedikation dauerhaft aus jedwedem Grund absetzten, hatten eine letzte Studienvisite zur Sicherheitsbewertung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis und begannen anschließend mit der Langzeitbeobachtung.
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (3)

Anhand der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline zeigte sich eine Verbesserung des Gesundheitszustands bei einer Behandlung mit Zanubrutinib.

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

4.3.2.3.3.5 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – 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 4-58: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MAGNOLIA	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen, welcher zur Bewertung der Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Er umfasst 30 einzelne Fragen (Items), aus denen insgesamt 15 Skalen bzw. Einzel-Items in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet werden. Sowohl die Symptomskalen als auch die Einzelsymptome und das Item zu den finanziellen Schwierigkeiten werden der Morbidität zugeordnet.</p> <p>Bei der Beantwortung der Fragen zur Symptomatik sollen die Patienten ihre Symptome in der vorangegangenen Woche einschätzen und die Antwort jeweils auf einer 4 Punkte Skala 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, Verstopfung, 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.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die EORTC QLQ-C30 wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 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></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Für den EORTC QLQ-C30 wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline analysiert. Die Darstellung der Veränderung zur Baseline erfolgt deskriptiv mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert (MW), SD, Minimum, Median und Maximum.</p>
BGB-3111-AU-003	In der Studie wurden keine Daten zu dem EORTC QLQ-C30 erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAGNOLIA	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
BGB-3111-AU-003	In der Studie wurden keine Daten zu dem EORTC QLQ-C30 erhoben.					
<p>a: Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht-randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Analysen des patientenberichteten Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) erfolgten mithilfe adäquater statistischer Verfahren. Anhand der Studiendokumente konnte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Bedingt durch das nicht-randomisierte, unkontrollierte und 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 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.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	MAGNOLIA ^a	
	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)	Rücklaufquote n (%)
Baseline	68	66 (97,1)
Zyklus 3	63	60 (95,2)
Zyklus 6	53	50 (94,3)
Zyklus 9	49	48 (98,0)
Zyklus 12	46	42 (91,3)
Zyklus 18	39	33 (84,6)
Zyklus 24	37	36 (97,3)
Zyklus 30	29	29 (100)
Safety Follow-Up	7	2 (28,6)

a: Datenschnitt: 04.05.2022
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (3)

Bis einschließlich Zyklus 30 betragen die Rücklaufquoten für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie MAGNOLIA über 70 %. Entsprechend wird nachfolgend die mittlere Veränderung der Symptomskalen in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	MAGNOLIA ^a		
	n/N (%)	MW (SD)	Veränderung zur Baseline MW (SD)
Schmerz			
Baseline	66/68 (97,1)	14,646 (21,3868)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	14,368 (24,6902)	2,381 (21,6188)
Fatigue			
Baseline	67/68 (98,5)	29,436 (23,2509)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	21,456 (23,9287)	-4,762 (27,1204)
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline	67/68 (98,5)	3,980 (10,4967)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	2,874 (10,0287)	-0,595 (13,2110)
Dyspnoe			
Baseline	67/68 (98,5)	23,881 (31,1432)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	12,644 (24,2569)	-10,714 (31,4970)
Schlaflosigkeit			
Baseline	67/68 (98,5)	19,900 (24,6591)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	12,644 (20,7284)	-7,143 (16,6225)
Appetitlosigkeit			
Baseline	67/68 (98,5)	12,935 (23,8932)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	9,195 (23,3954)	-2,381 (32,6202)
Obstipation			
Baseline	67/68 (98,5)	8,955 (17,9619)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	8,046 (21,1854)	1,190 (16,9292)
Diarrhö			
Baseline	66/68 (97,1)	7,071 (18,9603)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	2,299 (8,5960)	0,000 (9,0722)
Finanzielle Belastung			
Baseline	67/68 (98,5)	16,418 (30,9083)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	10,345 (22,0091)	-4,762 (23,5078)
a: Datenschnitt: 04.05.2022			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (3)			

Anhand der mittleren Veränderung der Symptomskalen in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline konnte unter einer Behandlung mit Zanubrutinib eine Verbesserung bezüglich der Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und finanzielle Belastung beobachtet werden. Für die Symptomskalen Schmerz und Obstipation zeigte sich eine Verschlechterung in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline. Bezüglich der Symptomskala Diarrhö zeigte sich in Zyklus 30 keine Veränderung im Vergleich zur Baseline.

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

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – 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 4-62: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MAGNOLIA	<p><u>Definition:</u> 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.</p> <p>Bei der Beantwortung der Fragen sollen die Patienten den wahrgenommenen Gesundheitszustand der vorausgegangenen Woche einschätzen. Für die entsprechenden Funktionsskalen werden die Fragen basierend auf einer 4-Punkte-Skala mit Werten von eins bis vier ausgewertet. Wie bei den Symptomskalen entspricht ein Wert von eins „überhaupt nicht“ und ein Wert von vier „sehr viel“. Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wird eine siebenstufige Skala von eins (sehr schlecht) bis sieben (ausgezeichnet) herangezogen. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt. Im Gegensatz zu den Symptomskalen entspricht ein höherer Score einer besseren Alltagsfunktionalität bzw. einem besseren Gesundheitszustand und einer höheren Lebensqualität.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die EORTC QLQ-C30 wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 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 Grundlage der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Für den EORTC QLQ-C30 wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline analysiert. Die Darstellung der Veränderung zur Baseline erfolgt deskriptiv mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert (MW), SD, Minimum, Median und Maximum.</p>
BGB-3111-AU-003	In der Studie wurden keine Daten zu dem EORTC QLQ-C30 erhoben.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAGNOLIA	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
BGB-3111-AU-003	In der Studie wurden keine Daten zu dem EORTC QLQ-C30 erhoben.					
<p>a: Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht-randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Analysen des patientenberichteten Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) erfolgten mithilfe adäquater statistischer Verfahren. Anhand der Studiendokumente konnte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Bedingt durch das nicht-randomisierte, unkontrollierte und 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 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.

Tabelle 4-64: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	MAGNOLIA ^a	
	Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Zyklus (N)	Rücklaufquote n (%)
Baseline	68	66 (97,1)
Zyklus 3	63	60 (95,2)
Zyklus 6	53	50 (94,3)
Zyklus 9	49	48 (98,0)
Zyklus 12	46	42 (91,3)
Zyklus 18	39	33 (84,6)
Zyklus 24	37	36 (97,3)
Zyklus 30	29	29 (100)
Safety Follow-Up	7	2 (28,6)

a: Datenschnitt: 04.05.2022
 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (3)

Die Rücklaufquoten für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 betragen in der Studie MAGNOLIA bis einschließlich Zyklus 30 über 70 %. Entsprechend wird nachfolgend die Mittlere Veränderung der Symptomskalen in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	MAGNOLIA ^a		
	n/N (%)	MW (SD)	Veränderung zur Baseline MW (SD)
Allgemeiner Gesundheitszustand			
Baseline	67/68 (98,5)	66,045 (21,1871)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	73,276 (23,5048)	6,250 (20,4910)
Rollenfunktion			
Baseline	67/68 (98,5)	83,333 (25,2929)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	89,080 (21,4901)	1,190 (23,5390)
Physische Funktion			
Baseline	67/68 (98,5)	83,184 (19,6041)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	87,241 (14,5315)	2,024 (18,3998)
Kognitive Funktion			
Baseline	67/68 (98,5)	88,060 (17,8391)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	85,057 (20,5793)	-4,167 (19,0435)
Emotionale Funktion			
Baseline	67/68 (98,5)	82,214 (17,8786)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	81,897 (24,8077)	-0,298 (18,7690)
Soziale Funktion			
Baseline	67/68 (98,5)	85,075 (22,3106)	-
Zyklus 30	29/68 (42,6)	90,230 (18,6431)	5,952 (28,0411)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)			

Für die Funktionsskalen kognitive Funktion und emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich, unter einer Behandlung mit Zanubrutinib, in Zyklus 30 eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline. Anhand der mittleren Veränderung der Funktionsskalen Rollenfunktion, physische Funktion und soziale Funktion, sowie des allgemeinen Gesundheitszustands in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline konnte eine Verschlechterung beobachtet werden.

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

4.3.2.3.3.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – 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 4-66: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MAGNOLIA	<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 und SUE erfolgte durch den Prüfarzt. Wenn Patienten das Screening nicht bestanden, endete die Meldung von SUE zum Zeitpunkt, an dem sie durch das Screening fielen. Nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation wurden alle UE und SUE unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation bis zum definierten Enddatum gemeldet. Der entsprechende Beobachtungszeitraum umfasste die gesamte Behandlungsdauer bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Kodierung der UE wurde entsprechend dem MedDRA (Version 20.0 oder höher) und Einteilung des Schweregrads nach den CTCAE Version 4.03 durchgeführt. Nicht-hämatologische Toxizitäten, die nicht in den CTCAE-Kriterien aufgeführt sind, wurden nach spezifizierten Kriterien definiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Grundlage der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen haben.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Folgende Analysen wurden für die UE durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt deskriptiv mittels relativer und absoluter Häufigkeit.</p>

Studie	Operationalisierung
BGB-3111-AU-003	<p><u>Definition:</u> Analog zu der Studie MAGNOLIA</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung von UE und SUE erfolgte durch den Prüfarzt. Wenn Patienten das Screening nicht bestanden, endete die Meldung von SUE zum Zeitpunkt, an dem sie durch das Screening fielen. Nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation wurden alle UE und SUE unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation bis zum definierten Enddatum gemeldet. Der entsprechende Beobachtungszeitraum umfasste die gesamte Behandlungsdauer bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Kodierung der UE wurde entsprechend dem MedDRA (Version 20.0 oder höher) und Einteilung des Schweregrads nach den CTCAE Version 4.03 durchgeführt. Nicht-hämatologische Toxizitäten, die nicht in den CTCAE-Kriterien aufgeführt sind, wurden nach spezifizierten Kriterien definiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Analog zu der Studie MAGNOLIA</p> <p><u>Analysemethode:</u> Analog zu der Studie MAGNOLIA</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAGNOLIA	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
BGB-3111-AU-003	hoch ^a	n. z. ^b	n. z. ^b	ja	ja	hoch ^a
<p>a: Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige nicht-randomisierte Studien handelt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Daten der Nutzendimension Sicherheit wurden unverblindet durch den Prüfarzt erhoben. Die Analysen erfolgten mithilfe adäquater statistischer Verfahren und umfasst alle Patienten, die eine beliebige Dosis der Studienmedikationen erhalten haben. Für die Endpunkte der UE konnte anhand der Studiendokumente eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es lagen 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 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.

4.3.2.3.3.7.1 Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
UE	68/68 (100,0)	20/20 (100,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	33/68 (48,5)	11/20 (55,0)
SUE	30/68 (44,1)	9/20 (45,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	5/68 (7,4)	2/20 (10,0)
Tod aufgrund von UE	5/68 (7,4)	0/20 (0,0)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4, 5)		

MAGNOLIA

In der Studie MAGNOLIA traten unter Zanubrutinib bei allen 68 Patienten UE, unabhängig vom Schweregrad auf. Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) traten bei 33 Patienten (48,5 %) auf. Bei 30 Patienten (44,1 %) kam es zu SUE. Bei fünf Patienten (7,4 %) kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. bzw. Aufgrund von UE verstarben fünf Patienten (7,4 %).

BGB-3111-AU-003

Unter Zanubrutinib traten bei allen 20 Patienten der Studie BGB-3111-AU-003 UE, unabhängig vom Schweregrad auf. Elf Patienten (55,0 %) zeigten schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3). SUE traten bei neun Patienten (45,0 %) auf. Bei zwei Patienten kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Innerhalb der Studie trat kein Tod aufgrund von UE ein.

4.3.2.3.3.7.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die UE, die bei mindestens 10 % der Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38/68 (55,9)	15/20 (75,0)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	9/68 (13,2)	6/20 (30,0)
<i>Harnwegsinfektion</i>	4/68 (5,9)	2/20 (10,0)
<i>Pneumonie</i>	5/68 (7,4)	3/20 (15,0)
<i>Sinusitis</i>	1/68 (1,5)	4/20 (20,0)
<i>Nasopharyngitis</i>	2/68 (2,9)	5/20 (25,0)
<i>Infektion lokalisiert</i>	-	2/20 (10,0)
<i>Oraler Herpes</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
<i>Konjunktivitis</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
<i>Hautinfektion</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
<i>Herpes-zoster</i>	2/68 (2,9)	2/20 (10,0)
<i>Zystitis</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
<i>Harnwegsinfektion durch Escherichia</i>	1/68 (1,5)	3/20 (15,0)
<i>Pyelonephritis</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41/68 (60,3)	14/20 (70,0)
<i>Diarrhö</i>	15/68 (22,1)	7/20 (35,0)
<i>Obstipation</i>	12/68 (17,6)	3/20 (15,0)
<i>Übelkeit</i>	7/68 (10,3)	4/20 (20,0)
<i>Abdominalschmerz</i>	8/68 (11,8)	1/20 (5,0)
<i>Stomatitis</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	2/68 (2,9)	3/20 (15,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24/68 (35,3)	12/20 (60,0)
<i>Ausschlag</i>	3/68 (4,4)	7/20 (35,0)
<i>Pruritus</i>	2/68 (2,9)	2/20 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	21/68 (30,9)	7/20 (35,0)
<i>Husten</i>	7/68 (10,3)	4/20 (20,0)
<i>Epistaxis</i>	3/68 (4,4)	2/20 (10,0)
<i>Husten mit Auswurf</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
<i>Hämoptoe</i>	-	2/20 (10,0)
<i>Dysphonie</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)

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

SOC <i>PT</i>	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21/68 (30,9)	10/20 (50,0)
<i>Kontusion</i>	16/68 (23,5)	7/20 (35,0)
<i>Hauteinriss</i>	2/68 (2,9)	2/20 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	25/68 (36,8)	10/20 (50,0)
<i>Rückenschmerzen</i>	8/68 (11,8)	2/20 (10,0)
<i>Arthralgie</i>	10/68 (14,7)	1/20 (5,0)
<i>Muskelspasmen</i>	2/68 (2,9)	2/20 (10,0)
<i>Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</i>	-	4/20 (20,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23/68 (33,8)	11/20 (55,0)
<i>Ermüdung</i>	6/68 (8,8)	4/20 (20,0)
<i>Fieber</i>	10/68 (14,7)	5/20 (25,0)
<i>Ödem peripher</i>	3/68 (4,4)	3/20 (15,0)
<i>Asthenie</i>	3/68 (4,4)	2/20 (10,0)
<i>Schüttelfrost</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
Erkrankungen des Nervensystems	21/68 (30,9)	9/20 (45,0)
<i>Kopfschmerzen</i>	2/68 (2,9)	3/20 (15,0)
<i>Schwindelgefühl</i>	5/68 (7,4)	3/20 (15,0)
<i>Parästhesie</i>	3/68 (4,4)	3/20 (15,0)
<i>Lethargie</i>	4/68 (5,9)	2/20 (10,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13/68 (19,1)	6/20 (30,0)
<i>Neutropenie</i>	6/68 (8,8)	5/20 (25,0)
<i>Anämie</i>	4/68 (5,9)	3/20 (15,0)
<i>Thrombozytopenie</i>	7/68 (10,3)	1/20 (5,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14/68 (20,6)	4/20 (20,0)
<i>Appetit vermindert</i>	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
Untersuchungen	13/68 (19,1)	5/20 (25,0)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	4/68 (5,9)	2/20 (10,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6/68 (8,8)	4/20 (20,0)

SOC <i>PT</i>	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
Gefäßerkrankungen	11/68 (16,2)	3/20 (15,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6/68 (8,8)	4/20 (20,0)
Herzerkrankungen	6/68 (8,8)	3/20 (15,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5/68 (7,4)	6/20 (30,0)
<i>Schlaflosigkeit</i>	1/68 (1,5)	4/20 (20,0)
Augenerkrankungen	4/68 (5,9)	4/20 (20,0)
<i>Tränensekretion verstärkt</i>	-	2/20 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	3/20 (15,0)
<i>Ohrschmerzen</i>	-	2/20 (10,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4/68 (5,9)	2/20 (10,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,5)	2/20 (10,0)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4, 5)		

MAGNOLIA

Am häufigsten traten in der Studie MAGNOLIA UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (60,3 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (55,9 %) auf. UE der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ traten bei 36,8 % der Patienten, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ bei 35,3 % und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 33,8 % der Patienten auf. Bei jeweils 30,9 % der Patienten traten UE der SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf.

UE innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten bei 20,6 % der Patienten, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ bei jeweils 19,1 % der Patienten und „Gefäßerkrankungen“ bei 16,2 % der Patienten auf.

BGB-3111-AU-003

In der Studie BGB-3111-AU-002 traten am häufigsten UE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (75,0 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (70,0 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (60,0 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (55,0 %), „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (50,0 %), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen“ (50,0 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (45,0 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (35,0 %) auf. Bei jeweils 30,0 % der Patienten traten UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ auf.

Bei maximal 25 % der Patienten traten UE aus der SOC „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (20,0 %), „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (20,0 %), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege,“ (20,0 %), „Augenerkrankungen“ (20,0 %), „Gefäßerkrankungen“ (15,0 %), „Herzenerkrankungen“ (15,0 %), „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (15,0 %), „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ (10,0 %), sowie „Erkrankungen des Immunsystem“ (10,0 %) auf.

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15/68 (22,1)	4/20 (20,0)
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	4/68 (5,9)	-
<i>Pneumonie</i>	3/68 (4,4)	2/20 (10,0)
<i>Hautinfektion</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Influenza</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
<i>Gastroenteritis</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Harnwegsinfektion durch Escherichia</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Pyelonephritis</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
<i>Clostridium difficile-Kolitis</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Escherichia-Sepsis</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Karbunkel</i>	-	1/20 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10/68 (14,7)	2/20 (10,0)
<i>Diarrhö</i>	3/68 (4,4)	1/20 (5,0)
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)

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

SOC <i>PT</i>	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3/68 (4,4)	1/20 (5,0)
<i>Dyspnoe</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Hämoptoe</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Akutes Lungenödem</i>	-	1/20 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3/68 (4,4)	4/20 (20,0)
<i>Fieber</i>	2/68 (2,9)	2/20 (10,0)
<i>Asthenie</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
<i>Schmerz</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i>	-	1/20 (5,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7/68 (10,3)	4/20 (20,0)
<i>Neutropenie</i>	6/68 (8,8)	3/20 (15,0)
<i>Anämie</i>	2/68 (2,9)	3/20 (15,0)
<i>Thrombozytopenie</i>	2/68 (2,9)	3/20 (15,0)
<i>Autoimmunhämolytische Anämie</i>	-	1/20 (5,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
<i>Hypokaliämie</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
Untersuchungen	4/68 (5,9)	3/20 (15,0)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	2/68 (2,9)	1/20 (5,0)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
<i>Sauerstoffsättigung erniedrigt</i>	-	1/20 (5,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/68 (4,4)	2/20 (10,0)
<i>Prostatakarzinom</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
<i>Invasives duktales Mammakarzinom</i>	-	1/20 (5,0)
Gefäßerkrankungen	2/68 (2,9)	1/20 (5,0)
<i>Hypertonie</i>	2/68 (2,9)	1/20 (5,0)
Herzerkrankungen	4/68 (5,9)	1/20 (5,0)
<i>Stress-Kardiomyopathie</i>	-	1/20 (5,0)

SOC <i>PT</i>	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
Erkrankungen des Nervensystems	5/68 (7,4)	-
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4, 5)		

MAGNOLIA

Innerhalb der Studie MAGNOLIA traten am häufigsten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (22,1 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (14,7 %) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (10,3 %) auf. Des Weiteren traten bei 7,4 % der Patienten schwere UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und bei jeweils 5,9 % der Patienten schwere UE der SOC „Herzkrankungen“ und „Untersuchungen“ auf.

BGB-3111-AU-003

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten innerhalb der Studie BGB-3111-AU-003 am häufigsten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (20,0 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (20,0 %) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (20,0 %) auf. Des Weiteren traten schwere UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (10,0 %), „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (10,0 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5,0 %), „Gefäßerkrankungen“ (5,0 %) und „Herzkrankungen“ (5,0 %) auf.

4.3.2.3.3.7.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC <i>PT</i>	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14/68 (20,6)	4/20 (20,0)
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	4/68 (5,9)	-
<i>Pneumonie</i>	3/68 (4,4)	2/20 (10,0)
<i>Hautinfektion</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Influenza</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
<i>Gastroenteritis</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Pyelonephritis</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)

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

SOC <i>PT</i>	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
<i>Clostridium difficile-Kolitis</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Escherichia-Sepsis</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Karbunkel</i>	-	1/20 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/68 (11,8)	2/20 (10,0)
<i>Diarrhö</i>	-	2/20 (10,0)
<i>Erbrechen</i>	-	1/20 (5,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3/68 (4,4)	1/20 (5,0)
<i>Akutes Lungenödem</i>	-	1/20 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3/68 (4,4)	1/20 (5,0)
<i>Kontusion</i>	-	1/20 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5/68 (7,4)	5/20 (25,0)
<i>Fieber</i>	3/68 (4,4)	4/20 (20,0)
<i>Schmerz</i>	-	1/20 (5,0)
<i>Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i>	-	1/20 (5,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
<i>Anämie</i>	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/68 (4,4)	1/20 (5,0)
<i>Invasives duktales Mammakarzinom</i>	-	1/20 (5,0)
Gefäßerkrankungen	-	1/20 (5,0)
<i>Hypertonie</i>	-	1/20 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	6/68 (8,8)	-
Herzerkrankungen	5/68 (7,4)	-
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4, 5)		

MAGNOLIA

SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten innerhalb der Studie MAGNOLIA aufgetreten sind, waren in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (20,6 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (11,8 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (8,8 %) zu verzeichnen. Zudem traten bei jeweils 7,4 % der Patienten SUE in der SOC „Herzkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf.

BGB-3111-AU-003

Innerhalb der Studie BGB-3111-AU-003 kamen SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (25,0 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (20,0 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (10,0 %) vor. Zudem traten bei jeweils 5,0 % der Patienten SUE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen“), sowie „Gefäßerkrankungen“ auf.

4.3.2.3.3.7.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**4.3.2.3.3.7.5.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)	54/68 (79,4)	19/20 (95,0)
Blutungen	28/68 (41,2)	12/20 (60,0)
Schwere Blutungen	1/68 (1,5)	2/20 (10,0)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	2/68 (2,9)	0/20 (0,0)
Hypertonie	4/68 (5,9)	1/20 (5,0)
Zweiter Primärtumor	5/68 (7,4)	3/20 (15,0)
Hautkrebs	2/68 (2,9)	1/20 (5,0)
Tumorlysesyndrom	0/68 (0,0)	0/20 (0,0)
Infektionen	38/68 (55,9)	15/20 (75,0)
Opportunistische Infektionen	3/68 (4,4)	1/20 (5,0)
Neutropenie	11/68 (16,2)	6/20 (30,0)
Thrombozytopenie	11/68 (16,2)	3/20 (15,0)
Anämie	4/68 (5,9)	3/20 (15,0)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 5)		

MAGNOLIA

Bei 54 der insgesamt 68 Patienten (79,4 %) in der Studie MAGNOLIA traten UE von besonderem Interesse auf. Diese traten vorwiegend in der Kategorien Infektionen (55,9 %) auf. Es handelte sich bei drei Patienten (4,4 %) um eine opportunistische Infektion. In der Kategorie Blutungen kam es bei 41,2 % der Patienten zu einem UE von besonderem Interesse. Darüber hinaus traten UE von besonderem Interesse in den Kategorien Neutropenie (16,2 %), Thrombozytopenie (16,2 %), zweiter Primärtumor (7,4 %), Hypertonie (5,9 %) und Anämie (5,9 %) auf. Alle weiteren UE von besonderem Interesse traten in der Studie MAGNOLIA bei ≤ 5 % der Patienten auf.

BGB-3111-AU-003

Innerhalb der Studie BGB-3111-AU-003 traten bei 19 der 20 Patienten (95,0 %) UE von besonderem Interesse auf. Am häufigsten waren UE von besonderem Interesse in der Kategorien Infektionen (75,0 %) auf. Es handelte sich bei einem Patienten (5,0 %) um eine opportunistische Infektion. Darüber hinaus traten UE von besonderem Interesse in den Kategorien Blutungen (60,0 %) und Neutropenie (30,0 %) auf. Ein zweiter Primärtumor, eine Thrombozytopenie oder eine Anämie traten bei jeweils drei Patienten (15,0 %) auf. Eine schwere Blutung trat bei zwei Patienten (10,0 %) auf. UE von besonderem Interesse in weiteren Kategorien traten bei ≤ 5 % der Patienten der Studie auf. In den Kategorien Vorhofflimmern und Vorhofflattern sowie Tumorlysesyndrom traten keine UE von besonderem Interesse auf.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
UE von besonderem Interesse (schwer, CTCAE ≥ 3)	23/68 (33,8)	10/20 (50,0)
Blutungen	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
Schwere Blutungen	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	1/68 (1,5)	0/20 (0,0)
Hypertonie	2/68 (2,9)	1/20 (5,0)
Zweiter Primärtumor	3/68 (4,4)	2/20 (10,0)
Hautkrebs	0/68 (0,0)	0/20 (0,0)
Tumorlysesyndrom	0/68 (0,0)	0/20 (0,0)
Infektionen	15/68 (22,1)	4/20 (20,0)
Opportunistische Infektionen	2/68 (2,9)	0/20 (0,0)
Neutropenie	8/68 (11,8)	4/20 (20,0)
Thrombozytopenie	3/68 (4,4)	2/20 (10,0)
Anämie	2/68 (2,9)	3/20 (15,0)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 5)		

MAGNOLIA

Bei 23 Patienten (33,8 %) traten in der Studie MAGNOLIA schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse auf. Hierbei handelte es sich vorwiegend um schwere UE innerhalb der Kategorien Infektionen (22,1 %) und Neutropenie (11,8 %). Schwere UE von besonderem Interesse innerhalb weiterer Kategorien traten bei ≤ 5 % der Patienten der Studie auf.

BGB-3111-AU-003

Innerhalb der Studie BGB-3111-AU-003 traten bei zehn der 20 Patienten (50,0 %) schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse unter Zanubrutinib auf. Am häufigsten waren schwere UE von besonderem Interesse in der Kategorien Neutropenie (20,0 %) und Infektionen (20,0 %) auf. Es traten keine schweren opportunistischen Infektionen auf. Darüber hinaus traten schwere UE von besonderem Interesse in den Kategorien Anämie (15,0 %), Thrombozytopenie (10,0 %) und zweiter Primärtumor (10,0 %) auf. Schwere UE von besonderem Interesse in weiteren Kategorien traten bei ≤ 5 % der Patienten der Studie auf.

4.3.2.3.3.7.5.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwerwiegend)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	
UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)	18/68 (26,5)	7/20 (35,0)
Blutungen	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
Schwere Blutungen	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	2/68 (2,9)	0/20 (0,0)
Hypertonie	0/68 (0,0)	1/20 (5,0)
Zweiter Primärtumor	3/68 (4,4)	1/20 (5,0)
Hautkrebs	0/68 (0,0)	0/20 (0,0)
Tumorlysesyndrom	0/68 (0,0)	0/20 (0,0)
Infektionen	14/68 (20,6)	4/20 (20,0)
Opportunistische Infektionen	1/68 (1,5)	0/20 (0,0)
Neutropenie	0/68 (0,0)	0/20 (0,0)
Thrombozytopenie	1/68 (1,5)	0/20 (0,0)
Anämie	1/68 (1,5)	1/20 (5,0)
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 5)		

MAGNOLIA

In der Studie MAGNOLIA kam es bei 18 Patienten (26,5 %) zu schwerwiegenden UE von besonderem Interesse auf. Am häufigsten traten Infektionen (20,6 %) auf. UE von besonderem Interesse innerhalb weiterer Kategorien traten bei ≤ 5 % der Patienten der MAGNOLIA auf.

BGB-3111-AU-003

Innerhalb der Studie BGB-3111-AU-003 traten unter Zanubrutinib bei sieben der 20 Patienten (35,0 %) schwerwiegende UE von besonderem Interesse auf. Am häufigsten traten dabei schwerwiegende Infektionen (20,0 %) auf. Innerhalb der Kategorie Infektionen traten weder schwerwiegende opportunistische Infektionen oder schwerwiegende Fälle von COVID-19 auf. Schwerwiegende UE von besonderem Interesse in weiteren Kategorien traten bei ≤ 5 % der Patienten der Studie auf.

4.3.2.3.3.7.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC <i>PT</i>	MAGNOLIA ^a	BGB-3111-AU-003 ^b
	n/N (%)	n/N (%)
Therapieabbrüche aufgrund von UE (gesamt)	5/68 (7,4)	2 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	1 (5,0)
<i>Diarrhö</i>	-	1 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/68 (1,5)	1 (5,0)
<i>Fieber</i>	1/68 (1,5)	1 (5,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/68 (4,4)	-
<i>COVID-19 Pneumonie</i>	2/68 (2,9)	-
<i>Septische Enzephalopathie</i>	1/68 (1,5)	-
Herzerkrankungen	1/68 (1,5)	-
<i>Myokardinfarkt</i>	1/68 (1,5)	-
a: Datenschnitt: 04.05.2022 b: Datenschnitt: 31.03.2021 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4, 5)		

MAGNOLIA

In der Studie MAGNOLIA waren insgesamt bei 5 Patienten (7,4 %) Therapieabbrüche aufgrund von UE zu verzeichnen. Diese waren bei zwei Patienten (2,9 %) auf den PT „COVID-19 Pneumonie“ und bei jeweils einem Patienten (1,5 %) auf die PT „Fieber“, „Septische Enzephalopathie“ und „Myokardinfarkt“ zurückzuführen.

BGB-3111-AU-003

Unter Zanubrutinib traten in der Studie BGB-3111-AU-003 Therapieabbrüche aufgrund von UE bei zwei der insgesamt 20 Patienten (10,0 %) auf. Diese waren bei jeweils einem Patienten (5,0 %) auf die PT Diarrhö und Fieber zurückzuführen.

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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.

In der Studie MAGNOLIA waren die nachfolgenden Subgruppenanalysen in den Studienunterlagen a priori definiert:

Tabelle 4-76: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie MAGNOLIA

Patientencharakteristika	Subgruppenanalysen
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
Alter ^a	< 65 vs. ≥ 65 Jahre
ECOG-PS	0 vs. ≥ 1
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	(< 3 vs. ≥ 3)
MZL-Subentität	(MALT vs. nMZL vs. sMZL vs. unbekannt)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (15)	

Zusätzlich werden Analysen zu der post hoc definierten Subgruppe geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik) in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt, um Zentrums- und Ländereffekte zu adressieren.

In der Studie BGB-3111-AU-003 waren a priori keine Subgruppenanalysen in den Studienunterlagen definiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen analog zu der Studie MAGNOLIA dargestellt.

Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Anzahl vorangegangener Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3)	MZL-Subentität (MALT vs. nMZL vs. sMZL vs. unbekannt)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik)
Gesamtüberleben						
MAGNOLIA	○	○	○	○	○	○
BGB-3111-AU-003	○	○	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben						
MAGNOLIA	○	○	○	○	○	○
BGB-3111-AU-003	○	○	○	○	○	○
Gesamtansprechen						
MAGNOLIA	●	●	●	●	●	○
BGB-3111-AU-003	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS^a						
MAGNOLIA	○	○	○	○	○	○
BGB-3111-AU-003	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)^a						
MAGNOLIA	○	○	○	○	○	○
BGB-3111-AU-003	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)^a						
MAGNOLIA	○	○	○	○	○	○
BGB-3111-AU-003	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse						
MAGNOLIA	○	○	○	○	○	○
BGB-3111-AU-003	○	○	○	○	○	○
a: Die EQ-5D VAS und der EORTC QLQ-C30 wurden in der Studie BGB-3111-AU-003 nicht erhoben. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 erfolgt eine deskriptive Darstellung der Subgruppenanalysen in Anhang 4-G. Interaktions- und Homogenitätstests wurden aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns nicht durchgeführt.

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).

Tabelle 4-78: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
MAGNOLIA (BGB-3111-214)	<ul style="list-style-type: none"> • SAP (15) • CSP (14) • CSR (4) • Zusatzanalysen (3) • Opat et al. 2021 (37) • ClinicalTrials.gov (NCT03846427) (32) • EU-CTR (2018-001284-24) (33) • ICTRP (NCT03846427) (34)
BGB-3111-AU-003	<ul style="list-style-type: none"> • SAP (13) • CSP (12) • CSR (5) • Zusatzanalysen (42) • Phillips et al. 2022 (39) • ClinicalTrials.gov (NCT02343120) (35) • ICTRP (NCT02343120) (36)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden Ergebnisse der offenen, nicht-randomisierten, multizentrischen Phase II Studie MAGNOLIA und der offenen, nicht-randomisierten, multizentrischen Phase I/II Studie BGB-3111-AU-003 herangezogen.

Studienqualität

In die Studie MAGNOLIA wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem, behandlungsbedürftigem MZL eingeschlossen. Die Studienteilnehmer mussten eine vorangegangene Behandlung, einschließlich mindestens einer CD20-gerichteten Therapie, erhalten haben.

In die Studie BGB-3111-AU-003 wurden Patienten mit lymphatischen B Zell-Malignitäten (u. a. MZL) eingeschlossen. Die Studie besteht aus einer Dosis-Eskalationsphase zur Bestimmung der empfohlenen Phase II-Dosis sowie einer Dosis-Erweiterungsphase zur Bewertung der Phase II-Dosis von Zanubrutinib. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich bewertungsrelevante Ergebnisse des zweiten Teils der Studie (Dosis-Erweiterungsphase), in dem Patienten mit MZL eingeschlossen wurden, dargestellt.

Beide Studien wurden gemäß guter klinischer Praxis und in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das unabhängige Ethikkomitee und das Institutional Review Board hatte Zugang zu allen relevanten Dokumenten, um die Datenqualität der Studien zu prüfen und sicherzustellen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

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).

Das Verzerrungspotenzial wurde mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist sowohl das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch auf Endpunktebene für die Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 als hoch zu bewerten.

Evidenzstufe

Die Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 entsprechen gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) (2).

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zanubrutinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben (1). Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit dargestellt.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben

MAGNOLIA

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) waren in der Studie MAGNOLIA 13 Patienten verstorben. Dies entspricht einem Anteil von 19,1 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 28,68 Monate.

BGB-3111-AU-003

In der Studie BGB-3111-AU-003 waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) drei Patienten (15 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

MAGNOLIA

Bei 22 von 68 Patienten (32,4 %) der Studie MAGNOLIA trat zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) eine Krankheitsprogression oder der Tod ein. Der Median wurde nicht erreicht.

BGB-3111-AU-003

Eine Krankheitsprogression oder der Tod traten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) bei sieben der insgesamt 20 Patienten (35,0 %) der Studie BGB-3111-AU-003 ein. Auch hier wurde der Median nicht erreicht.

Gesamtansprechen

MAGNOLIA

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.05.2022) zeigten 45 von 68 Patienten (66,2 %, 95 %-KI: [53,68; 77,21]) in der Studie MAGNOLIA ein Gesamtansprechen gemäß der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL. Hierbei erreichten 17 Patienten (25,0 %) ein vollständiges Ansprechen, 28 Patienten (41,2 %) ein partielles Ansprechen und 13 Patienten (19,1 %) eine stabile Erkrankung. Bei acht Patienten (11,8 %) lag eine Progression der Erkrankung vor.

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

BGB-3111-AU-003

Anhand der überarbeiteten Lugano-Klassifikation für NHL zeigten 17 von 20 Patienten (85,0 %, 95 %-KI: [62,1; 96,8]) in der Studie BGB-311-AU-003 zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (31.03.2021) ein Gesamtansprechen, wobei vier Patienten (20,0 %) ein vollständiges Ansprechen und 13 Patienten (65,0 %) ein partielles Ansprechen erreichten. Zwei Patienten (10,0%) erreichten als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankung und ein Patient (5,0 %) erlitt eine Progression der Erkrankung.

Ein deskriptiver Vergleich von Zanubrutinib gegenüber publizierten Studienergebnissen zu Ibrutinib und Acalabrutinib zeigt, dass Patienten, die Zanubrutinib erhalten, besser auf die Therapie ansprechen. In der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1121, in die Patienten mit r/r MZL eingeschlossen und mit Ibrutinib behandelt wurden, erreichten 10 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen, 48 % ein partielles Ansprechen und 30 % eine stabile Erkrankung. Eine progrediente Erkrankung zeigten 5 % der Patienten (6). Ähnliche Daten wurden unter Acalabrutinib in einer Phase II-Studie beobachtet (CR: 12,5 %; PR: 40 %; SD: 47,5 %) (7). In den Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 konnte ein vollständiges Ansprechen bei 25 % bzw. 20 % der Patienten erreicht werden. Das Gesamtansprechen unter Zanubrutinib (MAGNOLIA: 66,2 %; BGB-3111-AU-003: 85,0 %) war ebenfalls höher als unter Ibrutinib (58 %) oder Acalabrutinib (52,5 %). Die Behandlung mit Zanubrutinib bietet somit die Chance auf eine langanhaltende und tiefe Remission.

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

Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline zeigte sich eine Verbesserung des Gesundheitszustands bei einer Behandlung mit Zanubrutinib. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte ebenfalls für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und finanzielle Belastung des EORTC QLQ-C30 beobachtet werden. Für die Symptomskalen Schmerz und Obstipation zeigte sich eine geringfügige Verschlechterung in Zyklus 30 im Vergleich zur Baseline. Diese Daten zeigen, dass Zanubrutinib bei Patienten mit MZL, die teilweise bereits mehrere Therapielinien erfahren haben, mehrheitlich zu einer Verbesserung der Symptomatik führen kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***MAGNOLIA***

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

Sicherheit***MAGNOLIA***

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

BGB-3111-AU-003

Unter Zanubrutinib traten bei allen Patienten der Studie BGB-3111-AU-003 UE, unabhängig vom Schweregrad auf. Bei elf Patienten (55,0 %) wurden schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) erfasst und SUE traten bei neun Patienten (45,0 %) auf. Bei zwei Patienten (10 %) kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Innerhalb der Studie trat kein Tod aufgrund von UE ein.

Im deskriptiven Vergleich gegenüber publizierten Daten zu Ibrutinib zeigt sich die bessere Verträglichkeit von Zanubrutinib. In der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1121, in die Patienten mit r/r MZL eingeschlossen wurden, erlitten 8 % der Patienten ein Vorhofflimmern und 68 % der Patienten ein Blutungsereignis (6). Unter Zanubrutinib traten UE des Vorhofflimmerns oder -flatterns (MAGNOLIA: 2,9 %; BGB-3111-AU-003: 0,0 %) oder Blutungsereignisse (MAGNOLIA: 41,2 %; BGB-3111-AU-003: 60,0 %) seltener bzw. gar nicht auf. 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. Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und schwere Arrhythmien, ein Herzversagen sowie plötzlicher tödlicher kardialer Ereignisse, insbesondere für Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 und kardialen Komorbiditäten (8, 9).

Zusammenfassung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das MZL ist eine seltene Erkrankung mit geringer Evidenzlage und hohem therapeutischen Bedarf. Aus diesem Grund sind die einarmigen Phase II-Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 von der EMA als ausreichend für die Zulassung von Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, angesehen.

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

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

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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	Zusatznutzen nicht belegt
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.

In der Suche nach RCT wurden keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, identifiziert. Aus diesem Grund wurde eine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Es wurden die offene, nicht-randomisierte, multizentrische Phase II Studie MAGNOLIA und die offene, nicht-randomisierte, multizentrische Phase I/II Studie BGB-3111-AU-003 identifiziert und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund fehlender Evidenz einer RCT erfolgt keine vergleichende Darstellung gegenüber der genannten zVT.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (In Kraft getreten am 17. August 2022). 2022 [Aufgerufen am: 17.10.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.
3. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie MAGNOLIA. 2022.
4. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off date: 04 May 2022) - A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (MAGNOLIA). 2022.
5. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off date: 31 March 2021) - A Phase 1/2, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies (BGB-3111-AU-003). 2021.
6. Noy A, de Vos S, Coleman M, Martin P, Flowers CR, Thieblemont C, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv.* 2020;4(22):5773-84. Epub 2020/11/24.
7. Strati P, Coleman M, Champion R, Ma S, Patti C, Levy MY, et al. A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2022;199(1):76-85.
8. 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>.
9. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Ibrutinib). Stand: August 2022. 2022.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-421. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL). 2022.
11. 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.
12. BeiGene Ltd. Studienprotokoll (Amendment 8) - A Phase I, open-label, multiple-dose, dose escalation and expansion study to investigate the safety and pharmacokinetics of the BTK inhibitor BGB-3111 in subjects with B-cell lymphoid malignancies (BGB-3111-AU-003). 2018.
13. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan (Version 1.0) - A Phase I, open-label, multiple-dose, dose escalation and expansion study to investigate the safety and pharmacokinetics of the BTK inhibitor BGB-3111 in subjects with B-cell lymphoid malignancies (BGB-3111-AU-003). 2018.

14. BeiGene Ltd. Studienprotokoll (Amendment 3.0) - A Phase 2, open-label study of Zanubrutinib (BGB-3111) in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MAGNOLIA). 2020.
15. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan (Final Version) - A Phase 2, open-label study of Zanubrutinib (BGB-3111) in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MAGNOLIA). 2020.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022.
17. 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.
18. 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.
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. 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.
21. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer.* 2006;106(3):494-504.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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.
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 Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab). 2020 [Aufgerufen am: 29.10.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6364/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-489_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 Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie). 2021 [Aufgerufen am: 16.11.2022]; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf.
29. Fayers P.M. ANK, Bjordal K., Groenvold M., Curran D., Bottomley A., on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Brussels).2001.
30. Denlinger NM, Epperla N, William BM. Management of relapsed/refractory marginal zone lymphoma: focus on ibrutinib. *Cancer Manag Res.* 2018;10:615-24.
31. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(1):17-29.
32. clinicaltrials.gov. Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma (MAGNOLIA) 2022 [Aufgerufen am: 18.10.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846427>.
33. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. 2022 [Aufgerufen am: 18.10.2022]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001284-24>.
34. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma MAGNOLIA. 2022 [Aufgerufen am: 18.10.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846427>.
35. clinicaltrials.gov. Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. 2022 [Aufgerufen am: 18.10.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343120>.
36. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. 2022 [Aufgerufen am: 18.10.2022]; Abrufbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343120>.
37. Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, et al. The Magnolia Trial: Zanubrutinib, A Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2021.

38. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off date: 02 October 2020) - A Phase 1/2, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies (BGB-3111-AU-003). 2020.
39. Phillips T, Chan H, Tam CS, Tedeschi A, Johnston P, Oh SY, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(11):3472-9. Epub 2022/04/08.
40. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das MZL in Deutschland. 2022.
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Extranodales Marginalzonen- Lymphom (MALT LYMPHOM). 2021.
42. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie BGB-3111-AU-003. 2022.
43. 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.
44. Niemann CU, Wiestner A. B-cell receptor signaling as a driver of lymphoma development and evolution. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(6):410-21.
45. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244.
46. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood.* 2017;129(16):2224-32.
47. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health.* 2004;94(3):361-6. Epub 2004/03/05.
48. Tam CS, Trotman J, Opat S, Burger JA, Cull G, Gottlieb D, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood.* 2019;134(11):851-9.
49. Li N, Sun Z, Liu Y, Guo M, Zhang Y, Zhou D, et al. Abstract 2597: BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. *Cancer Research.* 2015;75(15_Supplement):2597.

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.m.	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.m.	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. (43) b: Wong et al. (11)		

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.rm.	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. (11)		

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

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.m.	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	-	
#	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.m.	0
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	remove duplicates from 10	193

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.10.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	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.m.	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	remove duplicates from 12	465

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 [Advanced Search, Other Terms]
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 [SearchTerm]
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

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 [Advanced Search, Other Terms]
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 [SearchTerm]
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 [SearchTerm]
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 [Textfelder]
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-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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet. Alle Treffer der bibliografischen Literaturrecherche konnten auf Ebene des Titels oder Abstracts ausgeschlossen werden.

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Opat S, Marcus R, Portell CA, Reed W, Co M, Huang J, et al. Phase 2 study of zanubrutinib (BGB-3111) in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma (R/R MZL). Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):TPS7568-TPS.	Publikationstyp
2	Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, et al. Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma: Initial Results of the MAGNOLIA (BGB-3111-214) Trial. Blood. 2020;136 (Supplement 1):28-30.	Publikationstyp
3	Tedeschi A, Trotman J, Tam C, Simpson D, Eom HS, Elstrom R, et al. Phase 1/2 study of single-agent zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma. HemaSphere. 2020;4(Supplement 1):542.	Publikationstyp
4	Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, et al. Phase 2 study of zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma (magnolia study). HemaSphere. 2021;5 (SUPPL 2):358-9.	Publikationstyp
5	Song Y, Sun M, Qi J, Xu W, Zhou J, Li D, et al. A two-part, single-arm, multicentre, phase I study of zanubrutinib, a selective Bruton tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. British journal of haematology. 2022;198(1):62-72.	Population
6	Trotman J, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, et al. Safety and efficacy of zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma (magnolia phase 2 study). Hematological Oncology. 2021;39(SUPPL 2):164-6.	Publikationstyp
7	Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Trotman J, Opat S, Roberts AW, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. Blood Advances. 2022;6(4):1296-308.	Population
8	Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. Blood Adv. 2022;6(4):1296-1308. Blood advances. 2022;6(17):4983.	Publikationstyp
9	Opat S, Hu B, Tedeschi A, Linton KM, McKay P, Chan H, et al. Zanubrutinib in older patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) marginal zone lymphoma (mzl): subgroup analysis of the magnolia study. HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):2024-5.	Population
10	Tatarczuch M, Waltham M, Shortt J, Hawkes E, Ho SJ, Trotman J, et al. Allg laboratory science study ls21: molecular correlates of response in relapsed/refractory marginal zone lymphoma (rrMZL) patients treated with zanubrutinib in the magnolia trial. HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):2207-8.	Publikationstyp

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	Population
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	Intervention
14	NCT03206970	BeiGene. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of BGB-3111 in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206970	Population
15	NCT03145064	BeiGene. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor Zanubrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Non-GCB Type Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145064	Population
16	NCT03734016	BeiGene. 2021 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
17	NCT03332017	BeiGene. 2022 Feb 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Obinutuzumab and BGB-3111 Versus Obinutuzumab Alone in Treating R/R Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017	Population
18	NCT04382586	BeiGene. 2022 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Covid-19 Infection and Pulmonary Distress Treatment With Zanubrutinib in Hospitalized Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382586	Population
19	NCT02569476	BeiGene. 2022 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT03332173	BeiGene. 2022 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332173	Population
21	NCT05068440	BeiGene. 2022 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Treatment of CD79B Mutant Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Zanubrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05068440	Population
22	NCT04172246	BeiGene. 2022 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172246	Studientyp
23	NCT04643470	BeiGene. 2022 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643470	Population
24	NCT02343120	BeiGene. 2022 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343120	Studientyp
25	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
26	NCT03846427	BeiGene. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846427	Studientyp
27	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
28	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
29	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
30	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
31	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	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
33	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
34	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
35	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
36	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
37	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
38	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	Intervention
39	NCT05320575	Beijing Friendship Hospital. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib for HLH. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05320575	Population
40	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute BeiGene. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib + Venetoclax in CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05168930	Intervention
41	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
42	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
43	NCT05290337	Fudan University. 2022 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: ZR-CHOP in DLBCL With Specific Gene Abnormality. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05290337	Population
44	NCT04515238	German CLL Study Group. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515238	Population
45	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	Population
46	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	Population
47	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
48	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
49	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
50	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
51	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
52	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
53	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
54	NCT04666038	Loxo Oncology IELaC. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice (IdelaR or BR) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666038	Population
55	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
56	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
57	NCT04602598	Matthew C. Baker Stanford University. 2022 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602598	Population
58	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
59	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	Population
60	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
61	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
62	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
63	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
64	NCT05398224	Peking University. 2022 Mai 31. ClinicalTrials.gov: R-MTX-zanubrutinib in Secondary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05398224	Population
65	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
66	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
67	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
68	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
69	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
70	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
71	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
72	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
73	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
74	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
75	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
76	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
77	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
78	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
79	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
80	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
81	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
82	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
83	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
84	NCT04850495	Yazeed Sawalha Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Combination With R-CHOP (ZaR-CHOP) for Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04850495	Population
85	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
86	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
87	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
88	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>			
89	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
90	2018-001366-42	BeiGene L. 2018 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42	Population
91	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	Studientyp
92	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
93	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	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	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
95	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
96	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
97	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	Population
98	2018-003270-27	Universität zu Köln B.1.2. 2020 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ve-n... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
99	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
100	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	Studententyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	NCT03561298	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study to Assess Drug-drug Interaction Between Zanubrutinib and a Cocktail of Substrates in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03561298	Population
102	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
103	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
104	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
105	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
106	NCT03206970	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to 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
107	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
108	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
109	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	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
110	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
111	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
112	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
113	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
114	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	Population
115	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
116	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	Intervention
117	NCT03734016	BeiGene. 2021 Dez 13. WHO ICTRP: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734016	Population
118	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
119	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
120	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
121	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
122	NCT04643470	BeiGene. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643470	Population
123	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
124	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
125	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
126	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
127	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
128	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
129	NCT04002297	BeiGene. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: Study Comparing Zanubrutinib + Rituximab Versus Bendamustine + Rituximab in Participants With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002297	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
130	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
131	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
132	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	Intervention
133	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
134	EUCTR2018-001366-42-FR	BeiGene L. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR	Population
135	EUCTR2018-001366-42-ES	BeiGene L. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-ES	Population
136	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
137	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	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
139	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
140	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
141	NCT05320575	Beijing FH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Zanubrutinib for HLH. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320575	Population
142	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
143	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
144	ChiCTR2000038140	Capital Medical University affiliated Beijing Chaoyang Hospital. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Clinical Study of Zanubrutinib combine Dexamethasone in Newly Diagnosed and Progressive Waldenström Macroglobulinemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038140	Population
145	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Zanubrutinib + Venetoclax in CLL/SLL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05168930	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
146	NCT04515238	German CLL Study Group. 2021 Okt 18. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515238	Population
147	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	Population
148	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	Population
149	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
150	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
151	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
152	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
153	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
154	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
155	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
156	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
157	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
158	NCT04602598	Matthew CB. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602598	Population
159	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
160	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	Population
161	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
162	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
163	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
164	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
165	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
166	NCT05398224	Peking University. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: R-MTX-zanubrutinib in Secondary CNS Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05398224	Population
167	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
168	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
169	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
170	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
171	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
172	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
173	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
174	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
175	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
176	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
177	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
178	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
179	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
180	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
181	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
182	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
183	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
184	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
185	ChiCTR2100047272	The Hospital Affiliated of Qingdao University. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: Chidamide or Zanubrutinib combined with Prednisone, Etoposide, and Lenalidomide as introductive treatment following CD20 antibody and Bendamustine as consolidated therapy for Relapsed or Refractory indolent B-cell non Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047272	Intervention
186	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	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
188	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	Population
189	EUCTR2018-003270-27-DE	Universität zu Köln. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab., https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003270-27-DE	Population
190	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
191	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
192	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
193	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
194	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
195	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
196	NCT05290090	Zhejiang CH. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: ZR2 Followed by Immunotherapy 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc. 2022 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	Population
2	NCT03162536	ArQule IawosoMSaDasoM&CI. 2022 Sep 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) (ARQ 531) in Participants With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Intervention
3	NCT03301181	BeiGene. 2019 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Investigate Effect of Rifampin and Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301181	Population
4	NCT03561298	BeiGene. 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study to Assess Drug-drug Interaction Between Zanubrutinib and a Cocktail of Substrates in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03561298	Population
5	NCT04163523	BeiGene. 2019 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a BGB-3111 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163523	Population
6	NCT04163783	BeiGene. 2019 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-BGB-3111 in Healthy Males. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163783	Population
7	NCT03432884	BeiGene. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Two-Part Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of Supratherapeutic Dose of Zanubrutinib and Effect of Zanubrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432884	Population
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	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Population
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	Intervention
14	NCT03206970	BeiGene. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of BGB-3111 in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206970	Population
15	NCT03145064	BeiGene. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor Zanubrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Non-GCB Type Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145064	Population
16	NCT03734016	BeiGene. 2021 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
17	NCT03332017	BeiGene. 2022 Feb 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Obinutuzumab and BGB-3111 Versus Obinutuzumab Alone in Treating R/R Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017	Population
18	NCT04382586	BeiGene. 2022 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Covid-19 Infection and Pulmonary Distress Treatment With Zanubrutinib in Hospitalized Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382586	Population
19	NCT02569476	BeiGene. 2022 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476	Intervention
20	NCT03332173	BeiGene. 2022 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332173	Population
21	NCT05068440	BeiGene. 2022 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Treatment of CD79B Mutant Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Zanubrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05068440	Population
22	NCT04172246	BeiGene. 2022 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172246	Population
23	NCT04643470	BeiGene. 2022 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643470	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	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
26	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
27	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
28	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
29	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
30	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	Publikationstyp
31	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
32	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
33	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
34	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	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	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
36	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	Intervention
37	NCT05320575	Beijing Friendship Hospital. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib for HLH. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05320575	Population
38	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute BeiGene. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib + Venetoclax in CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05168930	Intervention
39	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
40	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
41	NCT05290337	Fudan University. 2022 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: ZR-CHOP in DLBCL With Specific Gene Abnormality. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05290337	Population
42	NCT04515238	German CLL Study Group. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515238	Population
43	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	Population
44	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	Population
45	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
46	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
47	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
48	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
49	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
50	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
51	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
52	NCT04666038	Loxo Oncology IELaC. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice (IdelaR or BR) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666038	Population
53	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
54	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
55	NCT04602598	Matthew C. Baker Stanford University. 2022 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602598	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	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
57	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	Population
58	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
59	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
60	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
61	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
62	NCT05398224	Peking University. 2022 Mai 31. ClinicalTrials.gov: R-MTX-zanubrutinib in Secondary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05398224	Population
63	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
64	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
65	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
66	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
67	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
68	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
69	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
70	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
71	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
72	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
73	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
74	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
75	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
76	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
77	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
78	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
79	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
80	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
81	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
82	NCT04850495	Yazeed Sawalha Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Combination With R-CHOP (ZaR-CHOP) for Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04850495	Population
83	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
84	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
85	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
86	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
87	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
88	2018-001366-42	BeiGene L. 2018 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42	Population
89	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
90	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	Publikationstyp
91	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
92	2016-002980-33	BeiGene Ltd./o BeiGene USA Inc.. 2017 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33	Population
93	2021-000468-32	Kooperativni lymfomova skupina zs. 2021 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open-label, study of polatuzumab-vedotin in combination with bendamustine and rituximab for patients with mantle cell lymphoma, who relapse after previous therapy with Bruton tyrosine k... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	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	Population
95	2018-003270-27	Universität zu Köln B.1.2. 2020 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ven... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
96	NCT04458610	Anderson Cancer Center MD. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Zanubrutinib and Rituximab for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04458610	Population
97	ACTRN12619000024145	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: A pilot study to assess whether mutations detected in baseline marginal zone lymphoma are predictive of resistance to bruton tyrosine kinase (BTK) inhibition. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000024145	Endpunkte
98	NCT03561298	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study to Assess Drug-drug Interaction Between Zanubrutinib and a Cocktail of Substrates in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03561298	Population
99	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
100	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
101	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
102	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
103	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
104	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
105	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
106	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
107	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
108	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	Population
109	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
110	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	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
112	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	Intervention
113	NCT03734016	BeiGene. 2021 Dez 13. WHO ICTRP: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734016	Population
114	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
115	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
116	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
117	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	Population
118	NCT04643470	BeiGene. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643470	Population
119	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
120	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
121	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
122	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	Publikationstyp
123	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
124	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
125	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	Population
126	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
127	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	Intervention
128	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	EUCTR2018-001366-42-FR	BeiGene L. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR	Population
130	EUCTR2018-001366-42-ES	BeiGene L. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-ES	Population
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	Publikationstyp
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	Publikationstyp
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
136	NCT05320575	Beijing FH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Zanubrutinib for HLH. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320575	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Dexmethasone 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	Population
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	Population
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	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 zebutinib in the treatment of elderly patients with central nervous system lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042513	Population
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Population
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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-naive 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Population
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	Population
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	Population
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05290090	Population

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 4-81 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 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Da es sich bei der MAGNOLIA-Studie um eine einarmige Studie handelt, wird die Studie nachfolgend mittels des TREND-Statements charakterisiert.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAGNOLIA (BGB-3111-214) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase II, Open Label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Zanubrutinib bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer MZL
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die B-Zellrezeptor-Signalübertragung reguliert zahlreiche zelluläre Prozesse, darunter Proliferation und Differenzierung. Für das MZL wird eine konstitutive Aktivierung des B-Zellrezeptor-Signalweges beschrieben, die entscheidend für die Proliferation und das Überleben maligner B-Zellen ist. Eine Schlüsselfunktion bei der Vermittlung des B-Zellrezeptor-Signals hat hierbei die BTK, die früh in der B-Zellrezeptor-Signalkaskade in Verbindung mit SYK und PI3K rekrutiert wird (44). BTK-Inhibitoren haben sich schnell zu einer wichtigen Behandlungsoption für NHL entwickelt. Ibrutinib, ein zugelassener BTK-Inhibitor der ersten Generation, welcher die B-Zellrezeptor-Signalübertragung in B-Zellen über eine spezifische Besetzung der aktiven Stelle blockiert, hat sich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei der Behandlung von MZL als wirksam erwiesen (CSP Abschnitt 1.2.1) (14)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorläufige Wirksamkeitsdaten aus der Phase I/II Studie BGB-3111-AU-003 mit Zanubrutinib bei Patienten mit einer B-Zell-Malignität zeigten eine ORR (CR+PR) von 78 % bei Patienten mit r/r MZL (n = 9), wobei alle Reaktionen PR waren. Diese vorläufigen Daten aus der Studie BGB-3111-AU-003 zeigen, ein Gesamtansprechen bei 7 von 9 Patienten (ORR von 78 %). Zudem zeigen vorläufige Sicherheitsdaten aus der Studie BGB-3111-AU-003 ein verträgliches und sicheres Profil für Zanubrutinib bei MZL, mit möglicherweise einer geringeren Rate an UEs von besonderem Interesse, wie Vorhofflimmern und Blutungen im Vergleich zu Ibrutinib. • Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird eine offene Phase II Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r MZL, gemessen an dem primären Endpunkt ORR durchgeführt. • Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische Studie mit dem Ziel die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r MZL zu untersuchen.
	Methoden	
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<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. Histologisch bestätigte MZL Diagnose, einschließlich splenisches, nodales (max. 30 Patienten) und extranodales MZL. Gastrisches MZL muss H. pylori-negativ oder eine H. pylori-positive Erkrankung sein, die nach erfolgter Antibiotikatherapie stabil, fortgeschritten oder rezidiert ist. Eine Waldenström-Makroglobulinämie muss bei Patienten mit einem Immunelektrophorese-Screening-Ergebnis mit monoklonalem Spike ausgeschlossen werden 3. Vorangegangene Behandlung mit ≥ 1 Therapielinie, einschließlich mind. einer CD20-gerichteten Therapie (Monotherapie oder Chemoimmuntherapie), ohne Erreichen eines PR oder dokumentierte PD nach der letzten systemischen Therapie 4. Systemische therapiebedürftige MZL, mit ≥ 1 der folgenden Symptome: <ol style="list-style-type: none"> a. Lokale Beschwerden durch eine fortschreitende Erkrankung oder Bulky Disease b. Beeinträchtigung der normalen Organfunktionen aufgrund fortschreitender Erkrankung oder Bulky Disease c. Auftreten von B-Symptomen (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) d. Auftreten einer symptomatisch extranodalen Erkrankung (z. B. Ergüsse)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> e. Zytopenien aufgrund schwerwiegender Knochenmarksinfiltration, autoimmuner hämolytischen Anämie, Thrombozytopenie oder Hypersplenismus f. Zunahme der Krankheitsprogression 5. Verfügbarkeit von Gewebe oder Zustimmung zur Entnahme einer frischen Tumorgewebeprobe aus einer auswertbaren Kern- oder Exzisionsbiopsie (ca. 10 - 15 ungefärbte FFPE Objektträger oder Gewebelöcke) 6. Messbare Erkrankung mit CT/MRT, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> a. ≥ 1 nodale Läsion mit einem Maximaldurchmesser von $> 1,5$ cm und/oder > 1 extranodale Läsion mit einem Maximaldurchmesser von $> 1,0$ cm, und Läsionen messbar in zwei orthogonalen Durchmessern 7. ECOG-PS von 0, 1 oder 2 8. Lebenserwartung von ≥ 6 Monaten 9. Adäquate Knochenmarksfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> a. $ANC \geq 1.000/mm^3$ (Gabe von Wachstumsfaktoren erlaubt), außer für Patienten mit Knochenmarksbeteiligung, für die gilt $ANC \geq 750/mm^3$ b. Thrombozytenzahlen von $\geq 75.000/mm^3$ außer bei Patienten mit Knochenmarksbeteiligung, für die eine Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/mm^3$ gilt 10. Adäquate Organfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> a. Kreatine-Clearance von ≥ 30 ml/min (geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung oder anhand einer nuklearmedizinischen Bildgebung gemessen oder mittels 24 h Urinsammlung) b. $AST/sGOT$ und $ALT/sGPT$ im Serum $\leq 2,5$ x ULN sofern nicht aufgrund des MZL c. Gesamtbilirubin $< 2,0$ x ULN (außer bei dokumentiertem Gilbert's Syndrom) 11. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zum Screening vorweisen und zustimmen hochzuverlässige Kontrazeptionsmethoden vor der ersten Dosis der Studienmedikation, während der gesamten Studiendauer und für ≥ 90 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib anzuwenden. Die folgenden Methoden werden akzeptiert: <ul style="list-style-type: none"> a. Kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Empfängnisverhütung, welche den Eisprung hemmt (oral, intravaginal, transdermal) b. Ausschließlich Gestagenhaltige hormonelle Empfängnisverhütung, welche den Eisprung hemmt (oral, injizierbar, implantierbar) c. Intrauterinpessar d. Intrauterines Hormonfreisetzungssystem e. Beidseitiger Eileiterverschluss f. Vasektomierter Partner (vorausgesetzt, der vasektomierte Partner ist der einzige Sexualpartner) g. Sexuelle Abstinenz 12. Männliche Patienten sind geeignet, wenn sie abstinent sind, eine Vasektomie erhalten haben oder zustimmen hochwirksame Kontrazeptionsmethoden während der gesamten Studiendauer und für ≥ 90 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib anzuwenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligung nach der Aufklärung zu erteilen und die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu erfüllen</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die mind. eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte Transformation zu einem aggressiven Lymphom z.B. großzelliges Lymphom. Bei einem Verdacht auf eine Transformation, ist vor der Aufnahme in die Studie eine Biopsie des betroffenen Bereichs erforderlich, um eine Transformation auszuschließen 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 e. Korrigiertes QT-Interval > 480 ms nach Fridericia-Formel f. Vorgeschichte eines Morbitz-II-Herzblock zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher g. Unkontrollierte Hypertonie angezeigt durch mind. 2 konsekutive Blutdruckmessungen mit einer Systole > 170 mmHg und Diastole > 105 mmHg beim Screening h. Nur in Frankreich: Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 45 % sollten nicht in die Studie eingeschlossen werden 3. Maligne Erkrankungen in den letzten 2 Jahren mit der Ausnahme von kurativ behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom, <i>in situ</i>-Zervixkarzinom oder Brustkarzinom, oder lokalisierter Prostatakrebs mit Gleason-Score 6 4. Vorgeschichte von schweren Blutungsstörung wie Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom, spontane Blutungen die eine Bluttransfusion oder einen medizinischen Eingriff erfordern 5. Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer intrakraniellen Blutung in den letzten 180 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation 6. Starke oder einschränkende Lungenerkrankung 7. Nicht in der Lage, die Studienmedikation zu schlucken, gastrointestinale Funktion-beeinflussende Krankheiten z.B. ein Malabsorptionssyndrom, Entfernung des Magens oder Dünndarms, Magenbypass-OP, symptomatische entzündliche Darmerkrankungen, partieller oder vollständiger Darmverschluss 8. Akute Pilz-, bakterielle und/oder virale Infektion, die eine systemische Therapie erfordern 9. Vorliegen einer ZNS-Leukämie oder -Lymphoms 10. Medizinische Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Verabreichung der Studienmedikation gefährlich machen oder die Interpretation der Toxizität oder unerwünschten Ereignisse erschweren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Vorliegen einer HIV- oder aktiven HBV- oder HCV-Infektion, nachgewiesen wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Nachweis von HBsAg oder HBcAk. Patienten, die positiv für HBcAb und negativ für HBsAg sind, und bei denen HBV DNA nicht-detectierbar (< 20 IU/ml) ist und einer HBV-Überwachung zustimmen, sind für die Studie geeignet b. Nachweis von HCV Antikörpern. c. Patienten positiv für HCV Antikörper und nicht-detectierbarer HCV RNA (< 15 IU/ml) sind für die Studie geeignet <p>12. Operativer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>13. Vorangegangene Therapie mit einem BTK-Inhibitor</p> <p>14. Letzte Dosis einer vorherigen MZL Therapie innerhalb 21 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation, mit den folgenden zusätzlichen Ausschlusskriterien:</p> <ol 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 antineoplastischer Wirkung innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation d. Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation <p>15. Chemotherapie oder Bestrahlung für eine andere Behandlung als MZL innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>16. Toxizitäten durch eine vorherige Krebstherapie, die nicht auf \leq Grad 1 abgeklungen ist (außer bei Alopezie, ANC und der Thrombozytenzahl, siehe Einschlusskriterium 9)</p> <p>17. Schwanger oder Stillende Frauen</p> <p>18. Impfung mit einem Lebendvakzin innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>19. Andauernde Alkohol- und Drogenabhängigkeit</p> <p>20. Überempfindlichkeit gegen Zanubrutinib oder einen Wirkstoff der entsprechenden Medikation</p> <p>21. Andauernde Behandlung mit einem starken CYP3A Inhibitor oder Induktor</p> <p>22. Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis Zanubrutinib im Rahmen der Studie oder plant, während dieser Studie die Einnahme eines anderen Prüfpräparates</p> <p>Studienorte:</p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische Studie die an 31 Studienzentren in den folgenden Ländern durchgeführt wurde: Australien, China, Italien, Großbritannien, Neuseeland, USA, Frankreich, Tschechien und Südkorea.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rekrutierung:</p> <p>Die Rekrutierung der Patienten erfolgt durch das Studienpersonal an den einzelnen Studienzentren. Der Prüfarzt beurteilt und bestätigt die Eignung jedes Patienten. Mit Vorliegen der Einwilligungserklärung des Patienten, erteilt der medizinische Monitor oder das Studienpersonal vor Ort schriftlich die endgültige Genehmigung für die Aufnahme des Patienten in die Studie.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlungsphase:</p> <p>Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten Zanubrutinib.</p> <p>160 mg Zanubrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform</p>
5	Spezifisches Studienziel	Mit der vorliegenden Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib bei Patienten mit r/r MZL untersucht werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtsprechen ORR (CR+PR) beurteilt durch IRC gemäß der Lugano Klassifikation (18) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (CR+PR), beurteilt durch den Prüfarzt gemäß der Lugano Klassifikation (18) • ORR (CR+PR) erhoben mittels PET-Bewertungsdaten für Patienten mit FDG-aviden Läsionen. Beurteilt durch IRC gemäß der Lugano Klassifikation (18) • PFS, beurteilt durch IRC und den Prüfarzt gemäß der Lugano Klassifikation (18), definiert als Zeit vom Therapiebeginn bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, was zuerst eintritt • OS, definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache • DOR, beurteilt durch IRC und den Prüfarzt gemäß der Lugano Klassifikation (18), definiert als Zeit vom ersten Ansprechen (PR oder besser) bis PD oder Tod jeglicher Ursache, was zuerst eintritt • TTR, beurteilt durch IRC und den Prüfarzt gemäß der Lugano Klassifikation (18), definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum ersten Ansprechen gemäß PR oder besser • Zeit bis zum Therapieversagen (TTF), definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Therapieabbruch aus jeglichem Grund • Zeit bis zur ersten Folgetherapie, definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zur ersten Folgetherapie für das MZL • Patientenberichtete Endpunkte EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 • Sicherheitsparameter • PK-Parameter <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (CR + CRu + PR) beurteilt durch IRC gemäß standardisierten Ansprechkriterien bei NHL (45)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<ul style="list-style-type: none"> • Geplant: ca. 65 Patienten • Unter der Annahme einer ORR von 30 % (Nullhypothese) ergibt sich bei einer Fallzahl von 65 Patienten eine Power von 82 % um eine ORR von 48 % (Alternativhypothese) mit einem 1-seitigem α-Level von 0,025 unter Verwendung des Binomialtests nachzuweisen. Die ORR der Alternativhypothese basiert auf der beobachteten ORR in der r/r MZL-Studie mit Ibrutinib (46)
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Zanubrutinib behandelt.
9	Verblindung	Open Label Studie: Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety Analysis Set Alle Patienten die mind. eine Dosis Zanubrutinib erhalten haben. Das Safety Analysis Set wird für die Sicherheitsanalysen verwendet. • Efficacy Analysis Set Alle Patienten des Safety Analysis Sets mit einer bestätigten MZL-Diagnose. Das Efficacy Analysis Set wird für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. • PK Analysis Set Alle Patienten, die mind. eine Dosis Zanubrutinib erhielten und von denen mind. eine PK-Probe vorliegt. <p>Analyse der primären Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR beurteilt durch IRC <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung des 2-seitigen 95 % KI nach Clopper-Pearson • Patienten, bei denen keine Bewertung des Ansprechens nach der Baseline erfolgt, werden als Non-Responder bewertet. Es wird der Anteil jeder Ansprechkategorie (CR, PR, stabile Erkrankung und PD) dargestellt <p>Analyse der sekundären Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR beurteilt durch den Prüfarzt und ORR mittels PET-Beurteilung durch IRC <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung unter Verwendung der gleichen statistischen Methoden, welche bei der primären Wirksamkeitsanalyse verwendet werden • PFS beurteilt durch IRC und den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung des Medians und weiterer Quartile mittels Kaplan-Meier-Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung des 2-seitigen 95 % KI nach Brookmeyer und Crowley-Methode ○ Schätzung der PFS-Raten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigem 95 % KI mittels Greenwood's-Formel ○ Zensierungen erfolgen gemäß FDA Regularien (22) ● OS, DOR, TTF, Zeit bis zu einer nachfolgenden Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Verwendung der gleichen statistischen Methoden welche bei PFS verwendet werden ○ Zensierung des TTF Datenschnitt bei Patienten, die die Studienmedikation nicht abgesetzt haben ● PRO (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusammenfassende Darstellung der Veränderung zu definierten Zeitpunkten im Vergleich zur Baseline <p>Explorative Wirksamkeitsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ORR (CR + CRu + PR) <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung unter Verwendung der gleichen statistischen Methoden, welche bei der primären Wirksamkeitsanalyse verwendet werden <p>Analyse der Sicherheitsparameter</p> <p>Die Sicherheit wird durch die Überwachung und Dokumentation aller nach NCI-CTCAE v4.03 eingestufteten Nebenwirkungen bewertet. Laborwerte (CBC, Serumchemie, Gerinnung), Vitalparameter, körperliche Untersuchungen und EKG-Befunde werden ebenfalls zur Bewertung der Sicherheit herangezogen.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Datenschnitt 18.01.2021</u></p> <p>Registrierte Patienten n = 68</p> <p>a) Tatsächlich behandelte Patienten n = 68</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Therapie abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis n = 4 <ul style="list-style-type: none"> – Aufgrund von COVID-19 n = 2 ○ Krankheitsprogression n = 20 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung n = 1 ○ Entscheidung des Prüfarztes n = 3 ● Studie abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod n = 7 <ul style="list-style-type: none"> – Aufgrund von COVID-19 n = 2 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung n = 2 <p>b) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Efficacy Analysis Set n = 66 <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausgeschlossen n = 2 ● Safety Analysis Set n = 68 ● PK Analysis Set n = 68

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Datenschnitt 04.05.2022</u></p> <p>Registrierte Patienten n = 68</p> <p>a) Tatsächlich behandelte Patienten n = 68</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschtes Ereignis n = 5 <ul style="list-style-type: none"> – Aufgrund von COVID-19 n = 2 ○ Krankheitsprogression n = 24 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung n = 1 ○ Entscheidung des Prüfarztes n = 4 ○ Entscheidung des Sponsors zum Übergang in die Studie BGB-3111-LTE1 n = 31 ○ Andere n = 3 <ul style="list-style-type: none"> – Studienabbruch/Teilnahme an der Studie BGB-3111-LTE1 abgelehnt n = 3 • Studie abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod n = 13 <ul style="list-style-type: none"> – Aufgrund von COVID-19 n = 2 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung n = 3 ○ Entscheidung des Sponsors zum Übergang in die Studie BGB-3111-LTE1 n = 38 ○ Entscheidung des Sponsor n = 12 ○ Entscheidung des Prüfarztes n = 1 ○ Andere n = 1 <ul style="list-style-type: none"> – Patient hat die Teilnahme an der Studie BGB-3111-LTE1 abgelehnt n = 1 <p>b) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy Analysis Set n = 66 <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausgeschlossen n = 2 • Safety Analysis Set n = 68 • PK Analysis Set n = 68
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Die Studie hat am 19.02.2019 begonnen. Am 18.01.2021 erfolgte der primäre Datenschnitt. Am 04.05.2022 erfolgte der finale Datenschnitt.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Safety Analysis Set (n = 68)</p> <p><u>Alter (Jahr)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 67,9 (11,41) • Median (Min; Max): 70,0 (37; 95) <p><u>Altersgruppe, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre: 27 (39,7) • ≥ 65 - <75 Jahre: 22 (32,4) • ≤ 75 Jahre: 19 (27,9) <p><u>Geschlecht, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 36 (52,9)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Weiblich: 32 (47,1) <p><u>Rasse, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 40 (58,8) • Asiatisch: 13 (19,1) • Nicht dokumentiert: 11 (16,2) • Mehrere: 2 (2,9) • Andere: 1 (1,5) • Unbekannt: 1 (1,5) <p><u>Ethnizität, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Spanisch oder Latino: 58 (85,3) • Nicht dokumentiert: 9 (13,2) • Unbekannt: 1 (1,5) <p><u>Geografische Region, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa: 28 (41,2) • Australien/Neuseeland: 21 (30,9) • Asien: 12 (17,6) • Nordamerika: 7 (10,3) <p><u>Land, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Australien: 14 (20,6) • China: 11 (16,2) • Italien: 11 (16,2) • Großbritannien: 11 (16,2) • Neuseeland: 7 (10,3) • USA: 7 (10,3) • Frankreich: 5 (7,4) • Tschechien: 1 (1,5) • Südkorea: 1 (1,5) <p><u>Körpergröße (cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 168,41 (9,702) • Median (Min; Max): 167,80 (146,0; 195,5) <p><u>Körpergewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 76,29 (15,953) • Median (Min; Max): 74,05 (45,5; 114,0) <p><u>ECOG-PS, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 39 (57,4) • 1: 24 (35,3) • 2: 5 (7,4) <p><u>Temperatur (°C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 36,45 (0,458) • Median (Min; Max): 36,50 (35,5; 37,8) <p><u>Systolischer Blutdruck (mmHg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 126,4 (13,78) • Median (Min; Max): 125,5 (100; 157)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 71,6 (10,34) • Median (Min; Max): 71,0 (48; 100) <p><u>Herzfrequenz (bpm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 76,6 (13,97) • Median (Min; Max): 75,0 (46; 114) <p><u>HBcAb, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiv: 6 (8,8) • Negativ: 62 (91,2) <p><u>HBV DNA, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiv: 0 (0,0) • Negativ: 12 (17,6) • Unbekannt: 56 (82,4) <p><u>HCV Antikörper, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiv: 0 (0,0) <p>Negativ: 68 (100,00)</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht-randomisierte Studie handelt. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Zanubrutinib.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p><u>Datenschnitt 18.01.2021</u></p> <p>Safety Analysis Set: 68 Patienten (100 %)</p> <p>Efficacy Analysis Set: 66 Patienten (97,1 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Patienten wurden aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen, weil die zentralen Pathologieergebnisse eine histologische Umwandlung in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom zeigten <p>PK Analysis Set: 68 Patienten (100 %)</p> <p><u>Datenschnitt 04.05.2022</u></p> <p>Safety Analysis Set: 68 Patienten (100 %)</p> <p>Efficacy Analysis Set: 66 Patienten (97,1 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Patienten wurden aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen, weil die zentralen Pathologieergebnisse eine histologische Umwandlung in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom zeigten <p>PK Analysis Set: 68 Patienten (100 %)</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
18	Zusätzliche Analysen	Die Subgruppenanalysen für ff. Subgruppen werden in Anhang 4-G dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • ECOG-PS (0 vs. 1) • Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3) • MZL Subentität (MALT vs. nMZL vs. sMZL vs. unbekannt) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Eine detaillierte Darstellung der unerwünschten Ereignisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Zanubrutinib wird kontinuierlich in oraler Form von Tabletten verabreicht. Zanubrutinib kann sowohl im häuslichen Umfeld, ambulant oder stationär angewendet werden. Zur Überprüfung der Compliance wurden die Patienten gebeten, unbenutzte Studienmedikation, sowie leere Verpackungen zu jeder Studienvisite vorzulegen. Die Compliance wurde durch den Prüfarzt und das Studienpersonal bei jeder Studienvisite kontrolliert und im eCRF dokumentiert.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist die Evidenzstufe gemäß Verfahrensordnung des G-BA als gering (Evidenzstufe IV) einzustufen.
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004) (47) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4, 14, 15)</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

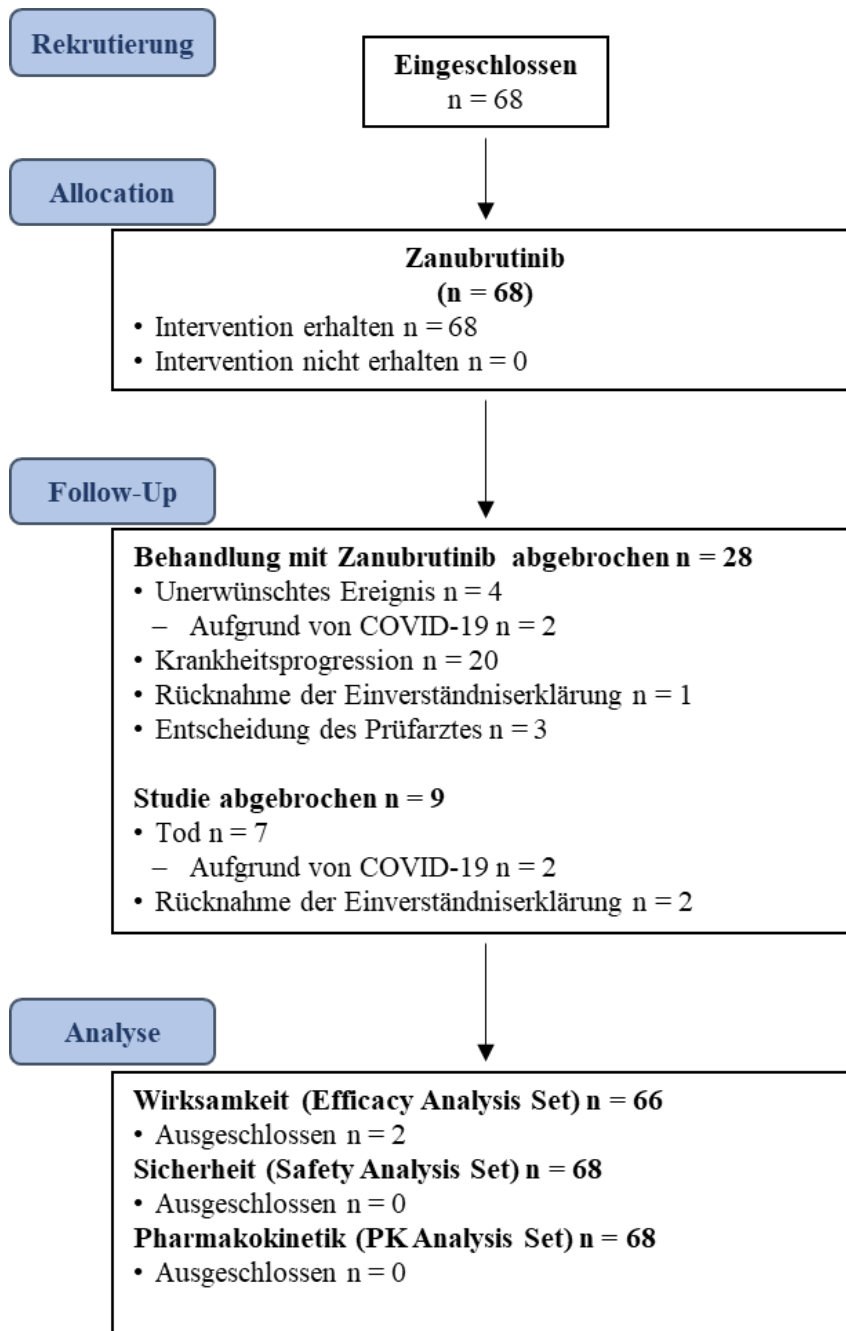


Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie MAGNOLIA (BGB-3111-214; Datenschnitt 18.01.2021)

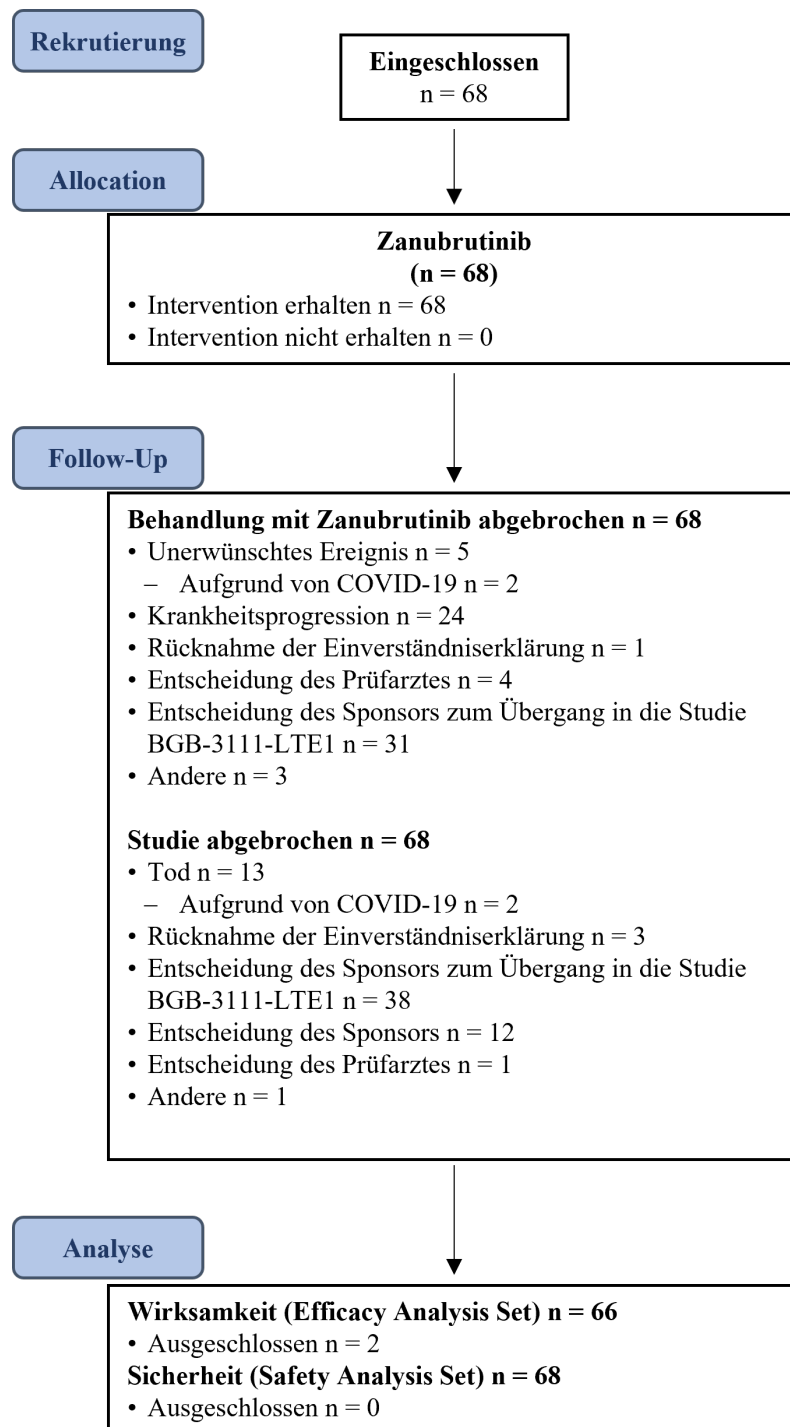


Abbildung 4-9: Patientenfluss der Studie MAGNOLIA (BGB-3111-214; Datenschnitt 04.05.2022)

Da es sich bei der Studie BGB-3111-AU-003 um eine einarmige Studie handelt, wird die Studie nachfolgend mittels des TREND-Statements charakterisiert.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BGB-3111-AU-003 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase I/II, Open Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Zanubrutinib (BGB-3111) bei erwachsenen Patienten mit lymphatischen B-Zell-Malignitäten
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die B-Zellrezeptor-Signalübertragung reguliert zahlreiche zelluläre Prozesse, darunter Proliferation und Differenzierung. Für die MZL wird eine konstitutive Aktivierung des B-Zellrezeptor-Signalweges beschrieben, die entscheidend für die Proliferation und das Überleben maligner B-Zellen ist. Eine Schlüsselfunktion bei der Vermittlung des B-Zellrezeptorsignals hat hierbei die BTK, die früh in der B-Zellrezeptor-Signalkaskade in Verbindung mit SYK und PI3K rekrutiert wird (44). BTK-Inhibitoren haben sich schnell zu einer wichtigen Behandlungsoption für NHLs entwickelt. Ibrutinib, ein zugelassener BTK-Inhibitor der ersten Generation, welcher die B-Zellrezeptor-Signalübertragung in B-Zellen über eine spezifische Besetzung der aktiven Stelle blockiert, hat sich bei der Behandlung von MZL als wirksam erwiesen (12). • Zanubrutinib ist ein BTK-Inhibitor und im Vergleich zu Ibrutinib zeigte Zanubrutinib in zellbasierten Untersuchungen eine höhere Selektivität für die Hemmung der BTK. Zudem war die BTK-Hemmung durch Zanubrutinib mit weniger Off-Target Effekten assoziiert (48, 49). • Auf dieser Grundlage wird eine klinische Phase I/II Studie durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien zu untersuchen. Die Studie besteht aus 2 Teilen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Teil 1: Eine Dosis-Eskalationsphase zur Bestimmung der empfohlenen Phase II-Dosis ○ Teil 2: Eine Dosis-Erweiterungsphase zur Bewertung der Phase II-Dosis von Zanubrutinib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische Studie mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien, u. a. MZL zu untersuchen. <p>Im Folgenden wird ausschließlich der Teil 2 der Studie BGB-3111-AU-003 dargestellt, der Patienten mit MZL eingeschlossen hat.</p>
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Einschlusskriterien: Die Patienten müssen alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre 2. Dosis-Eskalationsphase: gemäß WHO-Definition rezidierte oder refraktäre B-Lymphoide Neoplasie nach ≥ 1 Therapielinie, wenn keine Therapie mit höhere Priorität verfügbar ist, mit der Ausnahme von Burkitt-Lymphom, ALL, lymphoblastischem Lymphom und plasmablastischem Lymphom (Gilt nur für Teil 1 der Studie) 3. Sicherheit, Zeitplan und Wirksamkeitserweiterung: <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 2a: gemäß WHO-Definition rezidiertes oder refraktäres MZL, mit ≥ 1 Biopsie-fähigem Lymphknoten • Kohorte 2k: gemäß WHO-Definition rezidiertes oder refraktäres indolentes Lymphom (MZL und MALT-Lymphom eingeschlossen) • Kohorte 2m: B-Zell-Neoplasien (die ansonsten für die Kohorte 2a-2l in Frage kommen), die kein gutes Therapieansprechen (PR oder besser) nach ≥ 6 Monaten zeigten, Krankheitsprogression unter einer vorangegangenen Therapie mit einem BTK-Inhibitor (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib, oder ein anderer BTK-Inhibitor) hatten, oder die Therapie mit einem BTK-Inhibitor aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben. Vor Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib war eine mind. 7-tägige Washout-Phase erforderlich. Alle vorherigen BTK-Inhibitor-bezogenen unerwünschten Ereignisse müssen auf \leq Grad 1 abgeklungen sein 4. Therapiebedürftige Patienten, nach Meinung des Investigators 5. ECOG-PS von 0, 1 oder 2 6. Adäquaten hämatologischen Funktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Konzentration an Neutrophilen von $\geq 1,0 \times 10^9/L$ und Thrombozyten von $\geq 50 \times 10^9/L$ • Bei einer Konzentration an Neutrophilen von $< 1,0 \times 10^9/L$ aufgrund einer Knochenmarksbeteiligung ist die Gabe von Wachstumsfaktoren erlaubt um eine Konzentration von $\geq 1,0 \times 10^9/L$ zu erreichen • Bei einer Konzentration an Thrombozyten von $< 50 \times 10^9/L$ aufgrund einer Knochenmarkbeteiligung ist eine Thrombozyteninfusion erlaubt, um eine Konzentration von $\geq 50 \times 10^9/L$ zu erreichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Nachweis einer adäquaten Nierenfunktion, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin-Clearance von ≥ 30 ml/min (geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Gleichung oder anhand einer nuklear-medizinischen Bildgebung gemessen oder mittels 24 h Urinsammlung) <p>8. Nachweis einer adäquaten Leberfunktion, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AST und ALT ≤ 3 x ULN • Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN (außer bei dokumentiertem Gilbert's Syndrom) <p>9. INR und APTT $\leq 1,5$ x ULN</p> <p>10. Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer müssen mind. eine der folgenden Methoden, zum Nachweis einer Schwangerschaftsverhütung während der gesamten Studiendauer und für ≥ 90 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib anwenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sexuelle Abstinenz • Doppelbarriere-Empfängnisverhütung • Intrauterinpeessar • Hormonelle Empfängnisverhütung, die mind. 3 Monate vor der ersten Dosis von Zanubrutinib begonnen wurde <p>11. Männer dürfen ab der ersten Dosis von Zanubrutinib bis 90 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib keine Spermien spenden</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die mind. eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer ZNS-Leukämie oder -Lymphoms 2. Bekannte histologische Transformationen der Erkrankung, außer bei Patienten der Kohorte 2l 3. Vorangegangene Therapie mit einem BTK-Inhibitor, außer Patienten der Kohorte 2l und 2m 4. Allogene hämatopoetisch Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monate vor Studienbeginn oder aktive GVHD, die eine dauerhafte Immunsuppression erfordert 5. Behandlung mit einem der folgenden Medikamente vor der ersten Dosis von Zanubrutinib: <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroide mit antineoplastischer Wirkung innerhalb der letzten 7 Tage • Chemotherapie oder Bestrahlung innerhalb der letzten 2 Wochen • Monoklonale Antikörpertherapie innerhalb der letzten 4 Wochen 6. Toxizitäten durch eine vorherige Krebstherapie, die nicht auf \leq Grad 1 abgeklungen sind 7. Maligne Erkrankungen in den letzten 2 Jahren mit der Ausnahme von adäquat behandeltem <i>in situ</i>-Zervixkarzinom, lokalem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, vorangegangene lokal begrenzte maligne Erkrankung, die mit kurativer Absicht lokal (chirurgisch oder auf andere Weise) behandelt wurde 8. Unkontrollierte, systemische Infektion, die eine parenterale antimikrobielle Therapie erfordert 9. Großer operativer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Vorliegen einer HIV- oder aktiven HBV- oder HCV-Infektion (nachgewiesen mittels PCR)</p> <p>11. Kardiovaskuläre Erkrankung der Klasse \geq III nach NYHA</p> <p>12. Korrigiertes QT-Interval $>$ 480 ms nach Fridericia Formel oder andere signifikante EKG Auffälligkeiten wie AV-Block 2. Grades Typ II, AV-Block 3. Grades oder Bradykardie (ventrikulären Schläge $<$ 50 Schläge pro Minute)</p> <p>13. Akute Nieren-; neurologische, psychiatrische, hepatische oder endokrinologische Erkrankungen, die die Teilnahme in der Studie negativ beeinflussen würden</p> <p>14. Patienten, die die Studienvorgaben nicht umsetzen können</p> <p>15. Andauernde Behandlung mit einem starken CYP3A Inhibitor oder Induktor</p> <p>16. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>Studienorte: Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die an 24 Studienzentren in den folgenden Ländern durchgeführt wurde: Australien, Neuseeland, Italien, Südkorea, Großbritannien, USA</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlungsphase: Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten Zanubrutinib. 320 mg Zanubrutinib QD oder 160 mg Zanubrutinib BID zur oralen Einnahme in Kapselform</p>
5	Spezifisches Studienziel	Mit der vorliegenden Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib nach oraler Gabe, entweder 1x oder 2x täglich, bei Patienten mit MZL untersucht werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Körperliche Untersuchungen • Laborparameter • ORR (\geq PR) erhoben gemäß der modifizierten Lugano Klassifikation für NHL (primärer Wirksamkeitsendpunkt für Patienten mit MZL) (18) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRR • CRR • MRD-Clearance-Rate • PK-Parameter • BTK-Inhibierung in PBMC • DOR • TTR • PFS • OS <p>Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • BTK-Inhibierung in Lymphknoten • Korrelation des klinischen Ansprechens mit etablierten klinischen/genetischen Risikofaktoren • Identifikation potenzieller Biomarker eines Rezidivs
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<ul style="list-style-type: none"> • Teil 2: Einschluss von insgesamt 380 Patienten in alle Kohorten. Die Fallzahlbestimmung für die einzelnen Kohorten basiert auf einer Schätzung der Ansprechraten auf Zanubrutinib für die jeweilig zugehörige Erkrankung
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Zanubrutinib behandelt.
9	Verblindung	Open Label Studie: Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Analysepopulation <ul style="list-style-type: none"> • Safety Analysis Set Alle Patienten die mind. eine Dosis Zanubrutinib erhalten haben. Das Safety Analysis Set wird für die Sicherheitsanalysen verwendet. • Efficacy Evaluable Set Alle Patienten des Safety Analysis Sets innerhalb einer Indikation. Das Efficacy Evaluable Set wird für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Analyse der primären Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • UE erhoben gemäß MedDRA v 20.0 und nach Schweregrad gemäß CTCAE v 4.03 <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Darstellung • ORR beurteilt durch Prüfarzt, definiert als der Anteil an Patienten, die ein bestes Gesamtansprechen von CR oder PR erreichen <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung des 2-seitigen 95 % KI mittels Clopper-Pearson Methode 95 % CI Analyse der sekundären Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • CRR <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung des 2-seitigen 95 % KI mittels Clopper-Pearson-Methode 95 % CI • PRR <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Darstellung • PFS, beurteilt durch den Prüfarzt, definiert als Zeit vom Therapiebeginn bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, was zuerst eintritt <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung des Medians und weiterer Quartile mittels Kaplan-Meier-Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung des 2-seitigen 95 % KI nach Brookmeyer und Crowley-Methode ○ Schätzung der PFS-Raten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigem 95 % KI mittels Greenwood's-Formel ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve ○ Zensierung von PFS erfolgt gemäß FDA Regularien (22) • DOR, beurteilt durch den Prüfarzt, definiert als Zeit vom ersten Ansprechen (PR oder besser) bis PD oder Tod jeglicher Ursache, was zuerst eintritt <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung unter Verwendung der gleichen statistischen Methoden und Zensierungsregeln, welche für PFS verwendet werden ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve • OS, definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung unter Verwendung der gleichen statistischen Methoden, welche für PFS verwendet werden ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve • TTR, definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zum ersten Ansprechen gemäß PR oder besser <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung statistischer Parameter wie Mittelwert, Median und Spanne <p>Explorative Wirksamkeitsanalyse Es erfolgten keine Analysen zu explorativen Wirksamkeitsendpunkten für Patienten mit MZL.</p> <p>Analyse der Sicherheitsparameter Die Sicherheit wird durch die Überwachung und Dokumentation aller nach NCI-CTCAE v4.03 eingestufteten Nebenwirkungen bewertet. Laborwerte (CBC, Serumchemie, Gerinnung), Vitalparameter, körperliche Untersuchungen und EKG-Befunde werden ebenfalls zur Bewertung der Sicherheit herangezogen.</p>
	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Datenschnitt 31.03.2021</u></p> <p>Registrierte Patienten: n = 20</p> <p>a) Tatsächlich behandelte Patienten n = 20</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnahme an der Studie BGB-3111-LTE1 n = 11 ○ Krankheitsprogression n = 5 ○ Unerwünschtes Ereignis n = 2 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung n = 2 • Studie abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Sponsors n = 13 ○ Tod n = 3 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung n = 2 ○ Lost-to-Follow-Up n = 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden <ul style="list-style-type: none"> Efficacy Evaluable Set n = 20 Safety Analysis Set n = 20
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Die Studie hat am 16.09.2014 begonnen und wurde am 31.03.2021 abgeschlossen. Der primäre Datenschnitt erfolgte am 02.10.2020 und der finale Datenschnitt erfolgte am 31.03.2021. Die Veröffentlichung des Studienberichtes erfolgte am 21.09.2021.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p><u>Safety Analysis Set (n = 20)</u></p> <p><u>Alter (Jahr)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 69,5 (7,47) Median (Min; Max): 69,5 (52; 85) <p><u>Altersgruppe, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> < 65 Jahre: 4 (20,0) ≥ 65 - < 75 Jahre: 12 (60,0) ≥ 75 Jahre: 4 (20,0) <p><u>Geschlecht, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Männlich: 10 (50,0) Weiblich: 10 (50,0) <p><u>Rasse, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Weiß: 15 (75,0) Asiatisch: 4 (20,0) Andere: 1 (5,0) <p><u>Ethnizität, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht-Spanisch oder Latino: 8 (40,0) Spanisch oder Latino: 0 (0) Unbekannt/nicht dokumentiert: 12 (60,0) <p><u>Geografische Region, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nord Amerika: 1 (5,0) Europa: 3 (15,0) Australien/Neuseeland: 12 (60,0) Asien: 4 (20,0) <p><u>Körpergröße (cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 165,80 (11,40) Median (Min; Max): 164,50 (150; 186) <p><u>Körpergewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 67,67 (15,095) Median (Min; Max): 64,50 (47,6; 101,7) <p><u>BMI (kg/m²)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittelwert (SD): 24,49 (4,091) Median (Min; Max): 24,78 (17,9; 32,8)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>ECOG-PS, n (%)</u> : <ul style="list-style-type: none"> • 0: 7 (35,0) • 1: 11 (55,0) • 2: 2 (10,0) <u>HBcAb, n (%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Positiv: 2 (10,0) • Negativ: 16 (80,0) • Unbekannt: 2 (10,0) <u>HCV Antikörper, n (%)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Positiv: 0 (0,0) • Negativ: 20 (100,0)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	<p>Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht-randomisierte Studie handelt. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Zanubrutinib.</p> <p>Eine Einteilung erfolgte innerhalb der Patienten mit MZL in zwei Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von 320 mg Zanubrutinib QD • Einnahme von 160 mg Zanubrutinib BID
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Safety Analysis Set: 20 Patienten (100 %) Efficacy Evaluable Set: 20 Patienten (100 %)
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Die Subgruppenanalyse von Patienten mit MZL für ff. Subgruppen werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • ECOG-PS (0 vs. ≥ 1) • MZL-Subentität (Extranodales vs. Nodales vs. Splenisches MZL) • Vorangegangenen Therapielinie für MZL (1,2 oder ≥ 3)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Zanubrutinib wird kontinuierlich in oraler Form von Tabletten verabreicht. Zanubrutinib kann sowohl im häuslichen Umfeld, ambulant oder stationär angewendet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Verabreichung des Studienmedikaments wurde in einem Patiententagebuch festgehalten. Bei allen Besuchen im Studienzentrum wurden die Patiententagebücher überprüft und die Patienten zur Einhaltung der Studienanweisungen befragt. Auch Flaschen- und Tablettenzählungen wurden durchgeführt.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist die Evidenzstufe gemäß G-BA Verfahrensordnung als gering (Evidenzstufe IV) einzustufen.
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004) (47)</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (5, 12, 13)</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

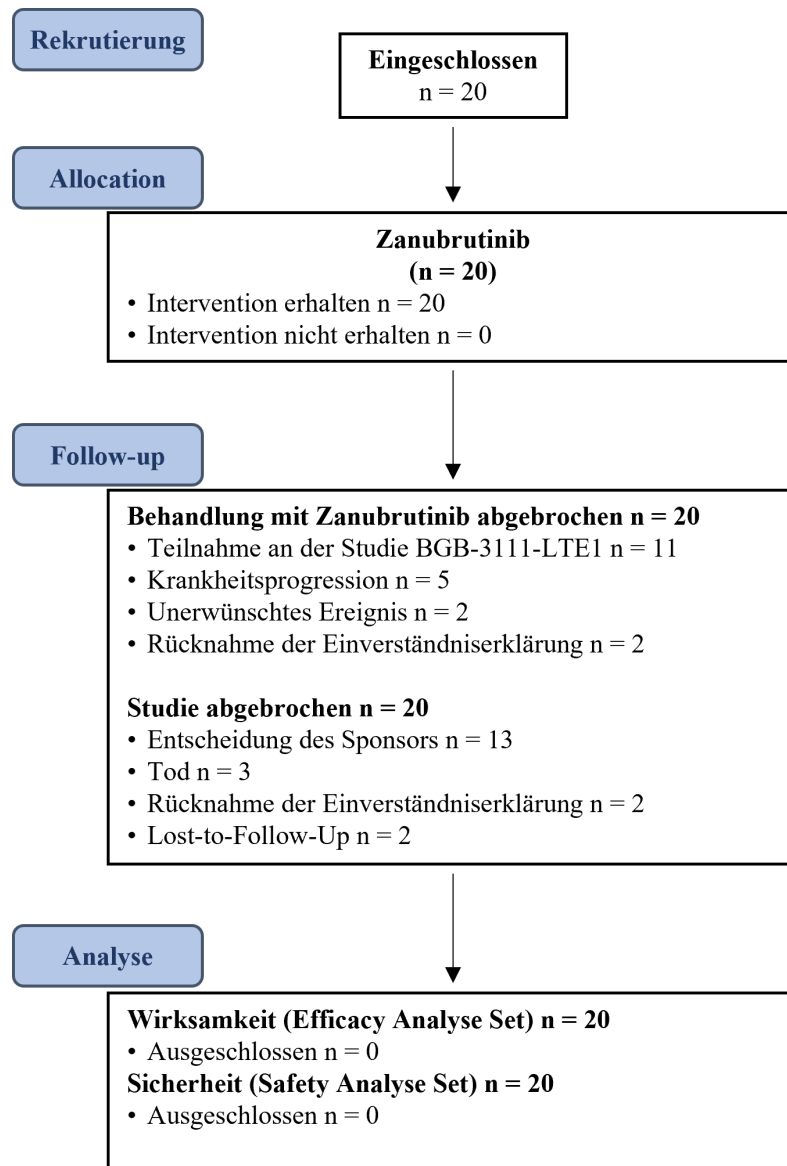


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie BGB-3111-AU-003 (Datenschnitt 31.03.2021)

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 MAGNOLIA

Studie: MAGNOLIA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (4)	A
Studienprotokoll (14)	B
Statistischer Analyseplan (15)	C
Publikation Opat et al. 2021 (37)	D

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie MAGNOLIA ist eine multizentrische, offene, nicht-randomisierte, einarmige Phase II-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie MAGNOLIA ist eine multizentrische, offene, nicht-randomisierte, einarmige Phase II-Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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, D

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, D

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich um eine, offen, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BGB-3111-AU-003

Studie: BGB-3111-AU-003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (5)	A
Studienprotokoll (12)	B
Statistischer Analyseplan (13)	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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie BGB-3111-AU-003 ist eine multizentrische, offene, nicht-randomisierte, Phase I/II-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Studie BGB-3111-AU-003 ist eine multizentrische, offene, nicht-randomisierte, Phase I/II-Studie.

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:
Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine, offene, einarmige Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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 4.3.2.3 gezeigten Ergebnissen für die Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003

Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.2.3 gezeigten Daten befinden sich in einem separaten Dokument (Modul 4 C Anhang 4-G).