

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

Zanubrutinib (Brukinsa[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 4A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem
oder rezidiviertem follikulärem Lymphom, die
mindestens zwei vorherige systemische Therapien
erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4. Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	62
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS).....	80
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	87

4.3.1.3.3	Morbidität: Gesamtansprechen (ORR)	91
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS	94
4.3.1.3.5	Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	100
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen).....	116
4.3.1.3.7	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE).....	128
4.3.1.3.7.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	130
4.3.1.3.7.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad	134
4.3.1.3.7.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$	138
4.3.1.3.7.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$	141
4.3.1.3.7.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	143
4.3.1.3.7.6	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	149
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT.....	151
4.3.1.3.8.1	Geschlecht (männlich vs. weiblich).....	173
4.3.1.3.8.2	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	177
4.3.1.3.8.3	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	178
4.3.1.3.8.4	Geografische Region (China vs. Nicht-China).....	180
4.3.1.3.8.5	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	181
4.3.1.3.8.6	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet).....	182
4.3.1.3.8.7	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	183
4.3.1.3.8.8	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	184
4.3.1.3.8.9	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm).....	187
4.3.1.3.8.10	Bulky Disease (LDi ≥ 7 cm vs. LDi < 7 cm).....	190
4.3.1.3.8.11	Bulky Disease (LDi ≥ 10 cm vs. LDi < 10 cm).....	197
4.3.1.3.8.12	FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3)).....	198
4.3.1.3.8.13	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	200
4.3.1.3.8.14	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	202
4.3.1.3.8.15	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	204
4.3.1.3.8.16	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie (ja, nein, unbekannt) .	205
4.3.1.3.8.17	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	207
4.3.1.3.8.18	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt).....	209
4.3.1.3.8.19	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)	211
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	214
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	215
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	215
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	215

4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	215
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	216
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	216
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	218
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	218
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	218
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	218
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	219
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	220
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	221
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	222
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	223
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	223
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	223
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	223
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	233
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	233
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	233
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	233
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	233
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	234
4.6	Referenzliste.....	236
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		239
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		244
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		246
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		247
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		278
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		295
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie ROSEWOOD		314

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib – Studie ROSEWOOD	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben .	28
Tabelle 4-3: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS	40
Tabelle 4-4: A priori definierte Subgruppenmerkmale der Studie ROSEWOOD	53
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROSEWOOD	66
Tabelle 4-13: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROSEWOOD	75
Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROSEWOOD	76
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)	87

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtansprechen (ORR).....	91
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtansprechen (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-26: Operationalisierung von EQ-5D VAS	94
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS – in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	100
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)...	102
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)	116
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	117
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)	118
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE).....	128

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	130
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS.....	134
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	138
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	141
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad) nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	143
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	145
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	147
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	149
Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1/2).....	153
Tabelle 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2/2).....	154
Tabelle 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ROSEWOOD (Tabelle 1/2)	156
Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ROSEWOOD (Tabelle 2/2)	164
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi < 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi < 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi \geq 7 cm vs. LDi < 7 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi \geq 7 cm vs. LDi < 7 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (\geq 3))“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie (ja, nein, unbekannt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	216
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	216
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	216

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	217
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	219
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	220
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	222
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	222
Tabelle 4-83: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib – Studie ROSEWOOD	226
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	233
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ROSEWOOD (BGB-3111-212; NCT03332017)	278
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ROSEWOOD	296

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS MID \geq 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Fatigue) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Schmerzen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Appetitverlust) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Diarrhö) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Dyspnoe) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Obstipation) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala Physische Funktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala Rollenfunktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala Kognitive Funktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala Emotionale Funktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala Soziale Funktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Abbildung 4-26: Patientenfluss der Studie ROSEWOOD (BGB-3111-212; NCT03332017).....	294

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
β	Beta
Abs.	Absatz
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilen-Zahl)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BID	Bis in die (lat.: zweimal täglich)
BMI	Body-Mass-Index
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CYP	Cytochrome P
d. h.	Das heißt
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
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 VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (Studienregister der europäischen Union)
EZH2	Enhancer of zeste homolog 2
FDA	Food and Drug Administration (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
ggf.	Gegebenenfalls
HBcAb	Hepatitis B Core Antikörper
HBsAg	Hepatitis B Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
ICR	Independent Central Review (unabhängige Prüfungskommission)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform (Internationales Metaregister klinischer Studien)
IMiD	Immunmodulatorische Medikamente

Abkürzung	Bedeutung
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology (interaktive Sprachdialogtechnologie)
ITT	Intention-To-Treat
IU	International Units (internationale Einheiten)
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LDi	Longest Diameter (längster Durchmesser)
Max	Maximum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
N	Anzahl an Patienten (in der Analyse)
n. a.	Nicht aufgeführt (die jeweilige Subgruppe umfasste < 10 Patienten (binäre Analyse) oder < 10 Ereignisse (Ereigniszeitanalyse))
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
N/A	Not applicable (unzutreffend)

Abkürzung	Bedeutung
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p. o.	per os (lat.: oral)
PET	Positron Emission Tomography (Positronen-Emissions-Tomographie)
PET-CT	Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomografie
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PK	Pharmakokinetisch
POD24	Progression of Disease within 24 months (Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten)
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PT	Preferred Terms (bevorzugte Begriffe) [nach MedDRA]
p-Wert	Probabilias-Wert (Wahrscheinlichkeitswert)
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) [nach MedDRA]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SYK	Spleen Tyrosine Kinase
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event (therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Grenze der Norm)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung [des Gemeinsamen Bundesausschusses]
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
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 4.2)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Zanubrutinib wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem (r/r) follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie.

Datenquellen

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
- Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR)
- 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 in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Teilanwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, sind in Tabelle 4-2 zu finden. Es erfolgte eine Suche nach vollpublizierten oder vollberichteten RCT.

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

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

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

Die Studie ROSEWOOD entspricht gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Absatz (Abs). 6 der Evidenzstufe Ib (RCT) (2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist es auf Grundlage der Phase-II-Studie ROSEWOOD die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, zu bestimmen. Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zum Datenschnitt vom 25.06.2022 dargestellt. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden zudem bereits im Journal of Clinical Oncology als Vollpublikation veröffentlicht (3). Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib – Studie ROSEWOOD

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Mortalität						
OS	29/145 (20,0)	NE [NE; NE]	22/72 (30,6)	34,6 [29,3; NE]	HR: 0,62 [0,35; 1,07] ^c 0,0845 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
PFS	57/145 (39,3)	28,0 [16,1; NE]	44/72 (61,1)	10,4 [6,5; 13,8]	HR: 0,50 [0,33; 0,75]^e 0,0007^d	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ORR	100/145 (69,0)	-	33/72 (45,8)	-	RR: 1,49 [1,14; 1,95]^e 0,0012^f	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ- C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
	128/145	-	53/72	-	MWD: -2,7 [-5,2; -0,1]^g 0,0389 Hedges' g: -0,28 [-0,55; -0,02] ^h	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ- C30 (Allgemeiner Gesundheits- zustand und Funktions- skalen)	<i>Kognitive Funktion (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte))</i>					Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	56/145 (38,6)	11,2 [8,4; 23,3]	26/72 (36,1)	6,1 [3,7; NE]	HR: 0,626 [0,392; 0,998]ⁱ 0,0472^j	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Sicherheit						
<i>Gesamtraten</i>						
UE	135/143 (94,4)	0,3 [0,2; 0,3]	64/71 (90,1)	0,2 [0,1; 0,5]	HR: 1,07 [0,79; 1,44] ⁱ 0,5930 ^j	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	90/143 (62,9)	7,8 [4,6; 13,2]	34/71 (47,9)	13,6 [4,0; NE]	HR: 1,34 [0,90; 1,99] ⁱ 0,1456 ^j	
SUE	58/143 (40,6)	23,3 [16,2; NE]	22/71 (31,0)	NE [21,4; NE]	HR: 1,23 [0,75; 2,01] ⁱ 0,4073 ^j	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	21/143 (14,7)	NE [31,3; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	HR: 1,26 [0,56; 2,84] ⁱ 0,5806 ^j	
UE, die zum Tod führten	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	HR: 0,83 [0,32; 2,10] ⁱ 0,6851 ^j	
<i>SOC und PT</i>						
UE	<i>SOC und PT</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
	36/143 (25,2)	NE [26,7; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	HR: 2,17 [1,01; 4,68]ⁱ 0,0418^j	

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
<i>Von besonderem Interesse</i>						
UE von besonderem Interesse	<i>Blutungen</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	40/143 (28,0)	NE [32,9; NE]	9/71 (12,7)	NE [NE; NE]	HR: 2,39 [1,16; 4,93]ⁱ 0,0148^j	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Datenschnitt: 25.06.2022						
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm						
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.						
c: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, und der geografischen Region per IRT, berechnet. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Risiko im Obinutuzumab-Behandlungsarm.						
d: Der p-Wert wurde mit einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet.						
e: Für OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. RD wurde nach Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (refraktärer Status gegenüber Rituximab, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, geografische Region per IRT).						
f: Der p-Wert wurde mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet.						
g: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.						
h: Die Effektgröße des Hedges'g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung.						
i: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurden mit Hilfe eines nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.						
j: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 25.06.2022 waren 29 Patienten (20,0 %) im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und 22 Patienten (30,6 %) im Obinutuzumab-Behandlungsarm verstorben (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,62 [0,35; 1,07]; $p = 0,0845$). Es zeigte sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur Obinutuzumab-Monotherapie statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm erlitten lediglich 39,3 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben, wohingegen bei 61,1 % im Obinutuzumab-Behandlungsarm eine Krankheitsprogression oder das Ereignis Tod beobachtet wurde. Dieser Vorteil entspricht einem um 50 % reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,33; 0,75]; $p = 0,0007$). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses betrug im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 28,0 Monate und im Obinutuzumab-Behandlungsarm 10,4 Monate.

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

Gesamtansprechen

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (25.06.2022) zeigten im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 69,0 % der Patienten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm 45,8 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß verblindetem Independent Central Review (ICR). Beim Vergleich der Behandlungsarme ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,49 [1,14; 1,95]; $p = 0,0012$).

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

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS ergab sich für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigten sich in der Analyse des gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede. Der **Zusatznutzen** für den Endpunkt EQ-5D VAS ist **nicht belegt**.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (Minimal Important Difference (MID) ≥ 10 Punkte) zeigte sich für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab und der Obinutuzumab-Monotherapie. Ebenso zeigten sich für die MMRM-Analysen keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede.

Der **Zusatznutzen** für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ist **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

Die Ereigniszeitanalyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) wies für die Funktionsskala kognitive Funktion einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab auf (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,392; 0,998]; $p = 0,0472$). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) für die Funktionsskala kognitive Funktion lag im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 11,2 Monaten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 6,1 Monaten.

Für die restlichen Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 ergaben sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigten sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in den MMRM-Analysen.

Insgesamt kann unter Berücksichtigung der klinisch relevanten Vorteile der Funktionsskala Kognitive Funktion und aufgrund des gleichbleibenden Verlaufs der Mittelwerte im Studienverlauf der übrigen Funktionsskalen ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten für die UE zum Datenschnitt 25.06.2022 zeigten keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm für UE (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,79; 1,44]; $p = 0,5930$), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 1,34 [0,90; 1,99]; $p = 0,1456$), schwerwiegende UE (SUE) (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,75; 2,01]; $p = 0,4073$), Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 1,26 [0,56; 2,84]; $p = 0,5806$) sowie UE, die zum Tod führten (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,32; 2,10]; $p = 0,6851$).

Der **Zusatznutzen** für die Gesamtraten der UE ist **nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Begriffe (Preferred Terms, PT) zeigten sich bei den Ereigniszeitanalysen für UE jeglichen Schweregrades keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede.

Für SUE kam es bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (25,2 %) vs. Obinutuzumab (11,3 %) (HR [95 %-KI]: 2,17 [1,01; 4,68]; $p = 0,0418$).

Die übrigen Endpunkte zu UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE von besonderem Interesse wiesen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede auf.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für die UE jeglichen Schweregrades und SUE nach SOC und PT **nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei dem Endpunkt UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad zeigte sich für das UE Blutungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Obinutuzumab-Behandlung (Zanubrutinib + Obinutuzumab: 28,0 % vs. Obinutuzumab: 12,7 %; HR [95 %-KI]: 2,39 [1,16; 4,93]; $p = 0,0148$).

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigten sich über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Vorteile für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie. Es kam zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einem numerischen Vorteil im Gesamtüberleben. Des Weiteren kam es zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere trat eine Verschlechterung der kognitiven Funktion später ein.

In der Nutzendimension Sicherheit kam es bei der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur Obinutuzumab-Monotherapie lediglich für SUE bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und bei dem UE von besonderem Interesse Blutungen zu einem Nachteil durch die Hinzunahme von Zanubrutinib zu der Obinutuzumab-Therapie. Das UE Blutungen umfasste dabei überwiegend Kontusionen, Petechien, Epistaxis, Hämatome oder Zahnfleischbluten mit geringem Schweregrad (CTCAE Grad 1 bis 2), die in der Regel keine Therapieeinschränkung für die betroffenen Patienten darstellen. Hingegen traten schwerwiegende und schwere Blutungen (CTCAE Grad ≥ 3) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf und waren insgesamt nur sehr selten, d. h. nur bei 0,7 % bis 2,8 % der Patienten, zu beobachten.

Die gute Verträglichkeit von Zanubrutinib zeigt sich insbesondere darin, dass trotz eines direkten Vergleichs gegenüber einer Monotherapie des eigenen Kombinationspartners keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in allen anderen Sicherheitsanalysen auftraten. In der Gesamtschau konnte die Behandlung von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab entsprechend ein gutes Verträglichkeitsprofil demonstrieren.

Insgesamt ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab, die einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Obinutuzumab entspricht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Zanubrutinib wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (1). Im vorliegenden Modul 4A wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens basierend auf der Zulassungsstudie ROSEWOOD dargestellt.

Patientenpopulation

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird für erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, bestimmt.

Intervention

Gemäß Fachinformation erfolgt die Einnahme von Zanubrutinib mit einer täglichen Gesamtdosis von 320 Milligramm (mg). Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Dosen von jeweils 160 mg zweimal täglich eingenommen werden. Die Dosierung für Obinutuzumab beträgt grundsätzlich während der Induktionstherapie wie auch in der Erhaltungstherapie 1.000 mg.

Nach Ermessen des Arztes darf für Obinutuzumab in der Induktionsphase auch eine Aufdosierung erfolgen. Hierbei werden 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2 von Zyklus 1 anstatt 1.000 mg an Tag 1 von Zyklus 1 verabreicht (1, 4).

Vergleichstherapie

Am 04.05.2023 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden (Vorgangsnummer: 2023-B-036), bei dem die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, bestimmt wurde. Abweichend hiervon erachtet die BeiGene Germany GmbH im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der nachfolgend genannten Wirkstoffe als die geeignete zVT:

- Rituximab in Kombination mit
 - Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CHOP)
 - Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CVP)
- Rituximab-Monotherapie
- Lenalidomid in Kombination mit Rituximab
- Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab
- Idelalisib
- Mosunetuzumab
- Tisagenlecleucel

Die Schlussfolgerung zur Herleitung dieser zVT-Optionen wird näher in Modul 3 (Abschnitt 3.1.2) erläutert.

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtansprechen (ORR)
- EQ-5D VAS
- EORTC QLQ-C30
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientypen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab wird direkt vergleichende Evidenz auf Basis einer RCT herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-2 werden die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	Abweichende Studienpopulation
Intervention	Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gemäß Fachinformation.	Dosis- oder Therapieschema oder Darreichungsform abweichend von der Fachinformation
Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP • R-CVP • Rituximab-Monotherapie • Lenalidomid in Kombination mit Rituximab • Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab • Idelalisib • Mosunetuzumab • Tisagenlecleucel 	Abweichende Vergleichstherapie, bzw. Dosis- oder Therapieschema oder Darreichungsform, die nicht der Fachinformation entsprechen
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Fallberichte, Fallserien
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen
Publikations- typ	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache 	<ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Nachrichtenartikel • Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse • Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung erfolgte am 16.10.2023 eine systematische bibliografische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche OVID in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR). Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst und war getrennt in Blöcken nach Intervention und Studientyp aufgeteilt. Für die Einschränkung des Studientyps wurde der validierte Wong-Filter in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in MEDLINE zusätzliche der Cochrane-Filter verwendet (5). Es erfolgte eine Beschränkung auf englisch- und deutschsprachige Literatur. Die Suchstrategien sind Anhang 4-A in 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/anzneimittel-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 16.10.2023 und 18.10.2023 erfolgte eine Suche nach Studien in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken. Gemäß Dossievorlage wurde in der Datenbank clinicaltrials.gov, dem EU-CTR, dem ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA sowie dem AMIce gesucht. Die Suchen wurden an das jeweilige Register oder Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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 18.10.2023 mithilfe der Suchbegriffe ZANUBRUTINIB, BRUKINSA, BGB-3111, BGB 3111, BGB3111, L01EL03, C27H29N5O3 und 1691249-45-2 nach Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen.

Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Grundlage des klinischen Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des statistischen Analyseplans (SAP) sowie des klinischen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) der Studie ROSEWOOD auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F) (6-10). Die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials beruht auf Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfahrensordnung des G-BA (2, 11).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) inklusive Darstellung des Patientenflusses beschrieben (Anhang 4-E). Die Informationen wurden dem CSP, dem SAP sowie dem CSR entnommen (6-10).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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.

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, erfolgt anhand von Daten der Studie ROSEWOOD.

Patientencharakteristika

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Geografische Region
- Abstammung
- Ethnizität
- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)

Krankheitscharakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Zeit von der initialen Diagnose bis zum Studieneintritt
- Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) zur Screening-Visite
- Ann-Arbor-Stadium zur Screening-Visite
- Laktatdehydrogenase (LDH) zur Screening-Visite
- Hämoglobinspiegel zur Screening-Visite
- Anzahl involvierter Lymphknoten zur Screening-Visite
- Knochenmarkbeteiligung zur Screening-Visite
- Längster Durchmesser des größten involvierten Lymphknotens zur Screening-Visite
- Beta (β)2-Mikroglobulin zur Screening-Visite
- Bulky Disease zu Baseline
- B-Symptome
- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Dauer der letzten Therapie
- Dauer vom Ende der letzten Therapie bis zum Studieneintritt
- Refraktärer Status gegenüber Rituximab
- Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie
- Progressions- und Behandlungsfreiheit ≥ 12 Monate seit der letzten Rituximab-Therapie
- Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie

- Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie
- Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie
- Vorherige Operationen zur Krebsbehandlung
- Vorherige Strahlentherapie zur Krebsbehandlung
- Vorherige Stammzelltransplantation
- Anzahl vorbehandelter Patienten mit einer der folgenden Therapien
 - Anti-CD20-Antikörper
 - Rituximab
 - Obinutuzumab
 - Chemoimmuntherapie
 - Cyclophosphamid
 - Anthrazykline oder Anthracendion
 - Anthrazykline
 - Bendamustin
 - Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) Inhibitoren
 - Purin-Analoga
 - Immunmodulatorische Medikamente (IMiD)
 - Radioimmuntherapie
 - Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)
 - Venetoclax
 - Andere

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst mithilfe des EORTC QLQ-C30

Sicherheit

- UE (Gesamtraten sowie nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtraten sowie nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
- SUE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtraten sowie nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse (Gesamtraten sowie differenziert nach Schweregrad)

Mortalität**Gesamtüberleben (OS)***Operationalisierung*

In der Studie ROSEWOOD ist das Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Alle Patienten, einschließlich derjenigen, die vom Obinutuzumab-Behandlungsarm zum Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm wechselten und vor dem Datenschnitt am Leben waren oder die Studie abbrachen (aus anderen Gründen als dem Tod), wurden zu dem letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient entweder am oder vor dem Datenschnitt am Leben war (10).

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 (12). Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, da eine Verlängerung des Überlebens für den Patienten von direktem Nutzen ist.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben (PFS)****Operationalisierung*

Der Endpunkt PFS in der Studie ROSEWOOD ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Krankheitsprogression wurde anhand der Lugano-Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sowohl durch einen ICR als auch durch einen Prüfarzt bewertet (10).

Die Ereignis- und Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS wurden auf Grundlage eines Leitfadens der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) wie folgt definiert (10):

Tabelle 4-3: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS

Zensierungsgrund	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Resultat
Krankheitsprogression oder Tod zwischen zwei geplanten Krankheitsbewertungen	Datum des Todes oder der Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintrat	Progressionsereignis
Tod vor der ersten Krankheitsbewertung	Datum des Todes	Progressionsereignis
Keine Krankheitsbewertung nach Baseline (und kein Tod)	Datum der Randomisierung	Zensierung
Beginn einer neuen Krebstherapie vor dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod	Datum der letzten Tumorbeurteilung vor der Einführung der neuen Therapie	Zensierung
Krankheitsprogression oder Tod nach zwei oder mehr verpassten aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertungen	Datum der letzten Tumorbeurteilung (ggf. Datum der Randomisierung) vor Krankheitsprogression oder Tod	Zensierung
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	Datum der letzten Krankheitsbewertung	Zensierung
Lost-to-Follow-Up (inkl. Rückzug der Einwilligung) ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod	Datum der letzten Krankheitsbewertung	Zensierung

Zensierungsgrund	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Resultat
Crossover von Behandlungsarm B in Behandlungsarm A	Datum der letzten Krankheitsbewertung vor der ersten Zanubrutinib-Behandlung nach dem Crossover	Zensierung
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)		

Validität

Die Krankheitsprogression wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien festgestellt. Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde durch einen ICR sichergestellt (6, 10).

Patientenrelevanz

Das FL ist eine unheilbare Erkrankung mit indolentem Verlauf, sodass die Patienten mit der Erkrankung viele Jahre leben und mehrere Therapiesequenzen erhalten können. Ziel der Therapien ist die Kontrolle des Tumorwachstums und Linderung der FL-Symptomatik bei guter Verträglichkeit. Die Notwendigkeit von Folgetherapien durch erneute Therapiebedürftigkeit sollte soweit wie möglich hinausgezögert werden, da diese mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein können. Der Endpunkt PFS gibt Informationen über den Zeitpunkt des erneuten Auftretens der Erkrankung und lässt auf diese Weise früher Aussagen über die Wirksamkeit von Zanubrutinib zu als das Gesamtüberleben (13). Darüber hinaus zeigte sich im Rahmen einer literaturbasierten Meta-Analyse eine moderate bis starke Korrelation zwischen den Ergebnissen des Gesamtüberlebens und dem PFS (14).

Die klinische Relevanz des Endpunkts wird von der EMA bestätigt, die das PFS als relevantes Zielkriterium in klinischen Studien definiert (15). Der Endpunkt PFS ist entsprechend als patientenrelevant zu betrachten.

Gesamtansprechen (ORR)*Operationalisierung*

Der Endpunkt Gesamtansprechen in der Studie ROSEWOOD ist definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen. Das beste Gesamtansprechen ist definiert als bestes Ansprechen, das während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums erreicht wird. Bei den Patienten im Obinutuzumab-Behandlungsarm, die in den Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm wechseln, wird die Krankheitsbeurteilung nach dem Crossover nicht in die Bewertung des besten Gesamtansprechens mit einbezogen (6).

Validität

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte durch ein ICR anhand der Lugano-Klassifikation für NHL, sodass eine objektive Erhebung des Endpunktes gewährleistet ist. (6, 10). Lymphadenopathien und etwaige neue Läsionen wurden entsprechend mittels Computertomografie (CT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT bzw. klinischer Untersuchungen beurteilt. Die Auswertung des Gesamtansprechens ist entsprechend als valide zu betrachten.

Patientenrelevanz

Das FL ist eine unheilbare, bösartige Tumorerkrankung, die einer lebenslangen Therapie bedarf. Insbesondere in späten Therapielinien stellt das Ansprechen auf eine neue Therapie einen großen Erfolg dar und wird von den betroffenen Patienten gleichbedeutend mit einem Behandlungserfolg empfunden. In Folge eines Therapieansprechens werden die krankheitsbedingten Symptome reduziert sowie die Lebensqualität der Patienten verbessert (16). Darüber hinaus erkennt die FDA das Gesamtansprechen in ihrem aktuellen Leitfaden zu Endpunkten für klinische Krebsstudien als wichtigen Endpunkt an (17). Aus den genannten Gründen ist der Endpunkt Gesamtansprechen als patientenrelevant zu erachten und sollte zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

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 (18).

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 mittlere Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird dabei als MID mit einer Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite, definiert (11).

Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 für 24 Monate, dann alle 24 Wochen für 24 Monate und anschließend jährlich bis zur Krankheitsprogression erhoben. Nach bestätigter Krankheitsprogression traten Patienten in die Langzeitnachbeobachtung ein, in der die Erhebung alle zwölf Wochen bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, Tod oder Lost-to-Follow-Up erfolgte (9).

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 (19). Zudem wurde die Validität der EQ-5D VAS bereits in Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet des FL durch den G-BA bestätigt (20, 21).

Patientenrelevanz

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

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen, welcher zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Er umfasst 30 einzelne Fragen (Items), aus denen insgesamt 15 Skalen bzw. Einzel-Items in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet werden. Analog zu der vorangegangenen Nutzenbewertung von Zanubrutinib werden sowohl die Symptomskalen als auch die Einzelsymptome und das Item zu den finanziellen Schwierigkeiten der Morbidität zugeordnet, wohingegen die Funktionsskalen sowie das Item zum allgemeinen Gesundheitszustand zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden (22).

Bei der Beantwortung der Fragen zur Symptomatik sollen die Patienten ihre Symptome in der vorangegangenen Woche einschätzen und die Antwort jeweils auf einer 4 Punkteskala dokumentieren. Dabei entspricht ein Wert von eins „überhaupt nicht“, ein Wert von zwei „wenig“, ein Wert von drei „mäßig“ und ein Wert von vier „sehr“. Die Multi-Item-Symptomskalen umfassen Fragstellungen zu Übelkeit und Erbrechen, Schmerz sowie Fatigue. Zu den Einzelsymptomen gehören Diarrhö, Obstipation, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert (23).

Wie bei der EQ-5D VAS wird beim EORTC QLQ-C30 jede Auswertung als mittlere Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird als MID mit einer Relevanzschwelle von ≥ 10 Punkten definiert, welche auch vom G-BA herangezogen wird (24).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline sowie alle zwölf Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 für 24 Monate, dann alle 24 Wochen für 24 Monate und anschließend jährlich bis zur Krankheitsprogression. Nach bestätigter Krankheitsprogression traten Patienten in die Langzeitnachbeobachtung ein, in der die Erhebung alle zwölf Wochen bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, Tod oder Lost-to-Follow-Up erfolgte (9).

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Indikationen etabliertes und validiertes Messinstrument. Der G-BA hat in einem vorausgegangenem Nutzenbewertungsverfahren zum FL die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (20).

Patientenrelevanz

Krankheitsbedingte Symptome stellen für Patienten eine große Belastung dar. Mithilfe der Symptomskalen bzw. Einzel-Items des EORTC QLQ-C30 kann die Symptomatik der Erkrankung aus Sicht des Patienten berichtet und ausgewertet werden. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (12).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 –Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Operationalisierung

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

Bei der Beantwortung der Fragen sollen die Patienten den wahrgenommenen Gesundheitszustand der vorausgegangenem Woche einschätzen. Für die entsprechenden Funktionsskalen werden die Fragen basierend auf einer Skala mit den Werten eins bis vier ausgewertet. Wie bei den Symptomskalen entspricht ein Wert von eins „überhaupt nicht“, ein Wert von zwei „wenig“, ein Wert von drei „mäßig“ und ein Wert von vier „sehr“. 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 (23).

Im vorliegenden Dossier wird jede Auswertung für den EORTC QLQ-C30 als mittlere Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird als MID mit einer Relevanzschwelle von ≥ 10 Punkten definiert, welche auch vom G-BA herangezogen wird (24).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline sowie alle zwölf Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 für 24 Monate, dann alle 24 Wochen für 24 Monate und anschließend jährlich bis zur Krankheitsprogression. Nach bestätigter Krankheitsprogression traten Patienten in die Langzeitnachbeobachtung ein, in der die Erhebung alle zwölf Wochen bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, Tod oder Lost-to-Follow-Up erfolgte (9).

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Indikationen etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der G-BA hat in einem vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu FL die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (20).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Rollenfunktion, emotionalen Funktion, physischen Funktion, sozialen Funktion und kognitiven Funktion und die damit einhergehende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (12).

Sicherheit

Operationalisierung

In der Studie ROSEWOOD erfolgte die Erhebung von UE und SUE durch den Prüfarzt. Gemäß Studienprotokoll ist ein UE definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), Symptoms oder Krankheit (neu oder verschlechtert), welches zeitlich mit der Anwendung der Studienmedikation zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht oder nicht (6).

Vor der Verabreichung des Prüfarzneimittels, aber nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, sollten nur SUE gemeldet werden (6).

Bei Patienten, die Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab erhalten, werden alle UE und SUE, unabhängig von der Beziehung zur Studienmedikation, bis 30 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib und 90 Tage nach der letzten Dosis von Obinutuzumab, bis zum Krankheitsprogress oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie berichtet, je nachdem, was später eintritt.

Bei Patienten, die eine Obinutuzumab-Monotherapie erhalten, werden alle UE und SUE, unabhängig von der Beziehung zum Studienmedikament bis 90 Tage nach der letzten Dosis von Obinutuzumab, bis zum Krankheitsprogress oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie berichtet, je nachdem, was später eintritt.

Bei Patienten, die nach 12 Monaten zusätzlich zur Therapie mit Zanubrutinib auch mit Obinutuzumab behandelt werden, werden Nebenwirkungen bis 30 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib, 90 Tage nach der letzten Dosis von Obinutuzumab, dem Krankheitsprogress oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie berichtet, je nachdem, was später eintritt.

Nach Ablauf dieses Zeitraums sollte der Prüfarzt alle SUE melden, von denen angenommen wird, dass sie mit einer früheren Behandlung des Studienmedikaments zusammenhängen.

Die Kodierung der UE wurde entsprechend des medizinischen Wörterbuches für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 18.1 oder höher) und Einteilung entsprechend National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03 durchgeführt (6).

UE, welche bei einem Patienten mehrfach aufgetreten sind, wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad nach CTCAE Version 4.03 innerhalb einer SOC und eines PT gezählt.

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

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

Im vorliegenden Dossier werden folgende Analysen zur Sicherheit dargestellt:

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

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

- Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad 1 – 2).

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

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

Als UE von besonderem Interesse wurden folgende UE eingeschlossen:

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

Validität

Die Erfassung sowie Auswertung der UE und deren Schweregrade ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (gute klinische Praxis [Good Clinical Practice, GCP], International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) berichtet (25). In der Studie ROSEWOOD erfolgte die Erfassung und Kodierung gemäß internationalem Standard (MedDRA Version 18.1 oder höher, CTCAE Version 4.03). Die Suchkriterien für die UE von besonderem Interesse sind gemäß Standardized MedDRA Queries (SMQ) bzw. PT klar definiert (10). Insgesamt ist die Erfassung und Auswertung von UE somit valide.

Patientenrelevanz

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

Analysepopulationen

ITT Analysis Set

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

Safety Analysis Set

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

Statistische Methodik zur Auswertung der Endpunkte

Auswertung von Ereigniszeitanalysen

Für die Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben und PFS erfolgte die Bestimmung des HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, und der geografischen Region per IRT. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.

Für die Ereigniszeitanalysen zu UE erfolgte die Bestimmung des HR und dem dazugehörigen 95 %-KI mithilfe eines nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodells. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung berechnet. Diese wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Symptome. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen für den jeweiligen Fragebogen sind im jeweiligen Abschnitt beschrieben. Für die Ereigniszeitanalysen zu den Skalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS erfolgte die Bestimmung des HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Auswertung stetiger Endpunkte

Für den EQ-5D VAS sowie die Skalen des EORTC QLQ-C30 wurde die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline mittels MMRM-Modell berechnet. Ergebnisse von Visiten mit mindestens 20 Patienten wurden in das Modell aufgenommen, und wiederholte Messungen auf Patientenebene mit einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzstruktur durchgeführt, um Konvergenzprobleme zu vermeiden.

Darüber hinaus erfolgte im Anhang 4-G eine grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.

Auswertung binärer Endpunkte

Die binären Analysen zum Gesamtansprechen erfolgten durch die Bestimmung von Odds Ratio (OR), RR und Risikodifferenz (RD) mittels eines generalisierten linearen Modells. Für die Berechnung des OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Die RD wurde mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Varianzschätzer (nach Sato) konstruiert (26). Die Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (refraktärer Status gegenüber Rituximab, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, geografische Region per IRT).

Deskriptive Auswertung

Binäre Endpunkte sowie Endpunkte mit Ereigniszeitanalysen wurden mittels relativer und absoluter Häufigkeit, sowie kontinuierliche Endpunkte mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert \pm Standardabweichung (Standard Deviation, SD) dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

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

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

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen wurden Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

Es wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 nur dann eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wenn die jeweilige Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Daten und Ereigniszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (11).

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

Hinsichtlich der Analysen der UE auf Ebene der SOC und PT wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Analyseergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

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

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

Tabelle 4-4: A priori definierte Subgruppenmerkmale der Studie ROSEWOOD

Patientencharakteristika	Subgruppenkategorien
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Alter	< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre < 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre
Geografische Region ^a	China vs. Nicht-China
Vorherige Therapielinien ^a	2 – 3 vs. > 3
ECOG-PS zur Baseline	0 vs. ≥ 1
Bulky Disease (Längster Durchmesser des Lymphknotens zur Baseline)	jede Zielläsion ≥ 5 cm, ja vs. nein jede Zielläsion ≥ 7 cm, ja vs. nein jede Zielläsion ≥ 10 cm, ja vs. nein
FLIPI Risiko Kategorie	niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3)
Refraktärer Status gegenüber Rituximab ^a	refraktär vs. nicht refraktär
Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie	refraktär, nicht refraktär, unbekannt
Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie	ja, nein, unbekannt
Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie	ja, nein, unbekannt
Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie	ja, nein, unbekannt

Patientencharakteristika	Subgruppenkategorien
Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie	ja, nein, unbekannt
a: Diese Patientencharakteristika waren Stratifikationsfaktoren. Quelle: (10) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen für die Patientencharakteristika Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet), geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika) und Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg vs. 100 + 900 mg) durchgeführt.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ROSEWOOD (NCT03332017)	ja	ja	laufend, in der Nachbeobachtung	14.11.2017 – laufend, in der Nachbeobachtung 1. Datenschnitt 21.10.2021 2. Datenschnitt 25.06.2022	Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
MAHOGANY (NCT05100862)	ja	ja	laufend	09.05.2023 – laufend	Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Lenalidomid + Rituximab Zanubrutinib + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Stand der Information: 18.10.2023

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MAHOGANY (NCT05100862)	Laufende Studie; keine Ergebnisse
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

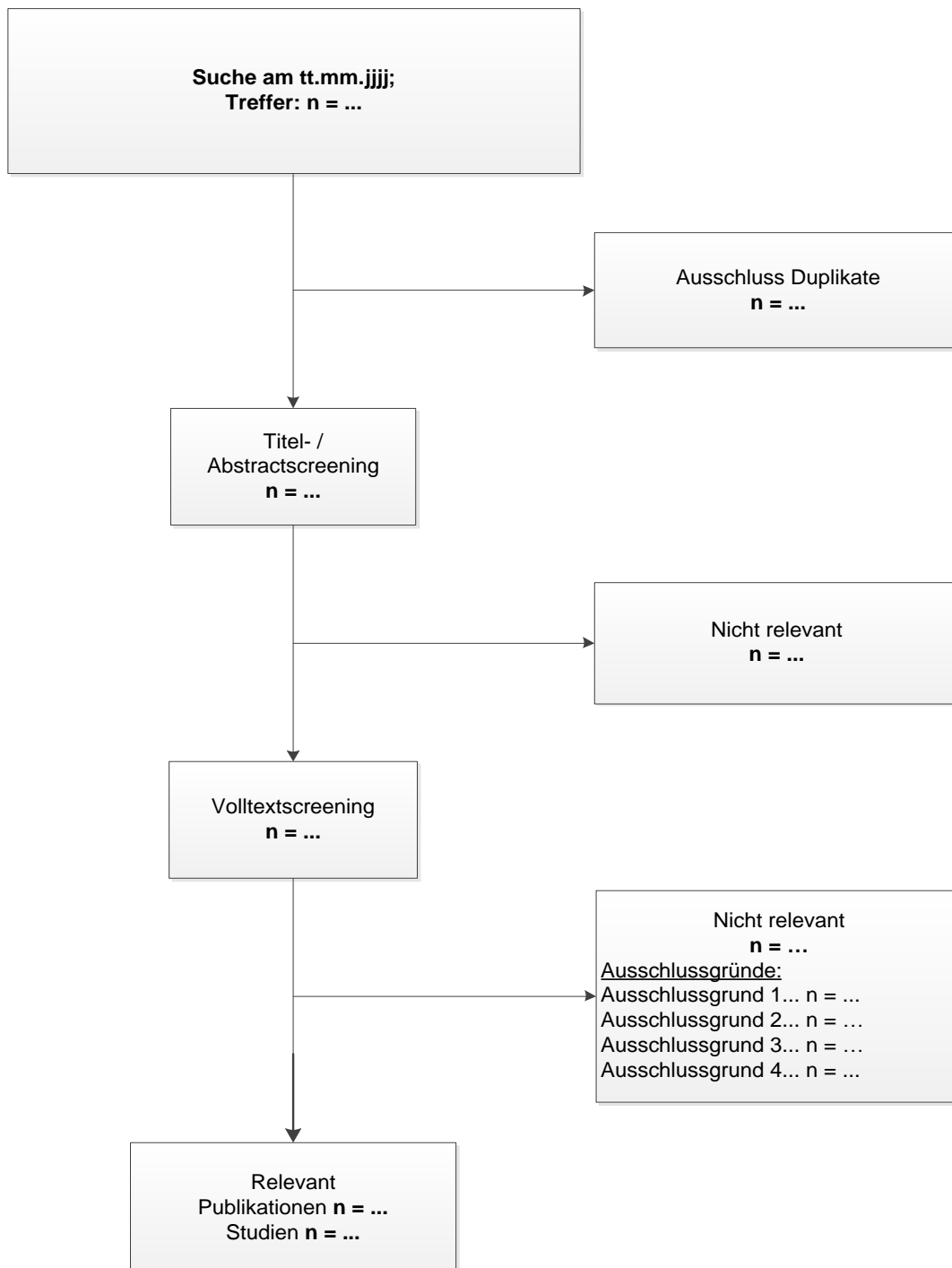


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 16.10.2023 durchgeführte bibliografische Literaturrecherche erzielte insgesamt 276 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 66) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 210 Publikationen gemäß der in Tabelle 4-2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden vier Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Aus der Volltextsichtung ergab sich ein relevanter Treffer.

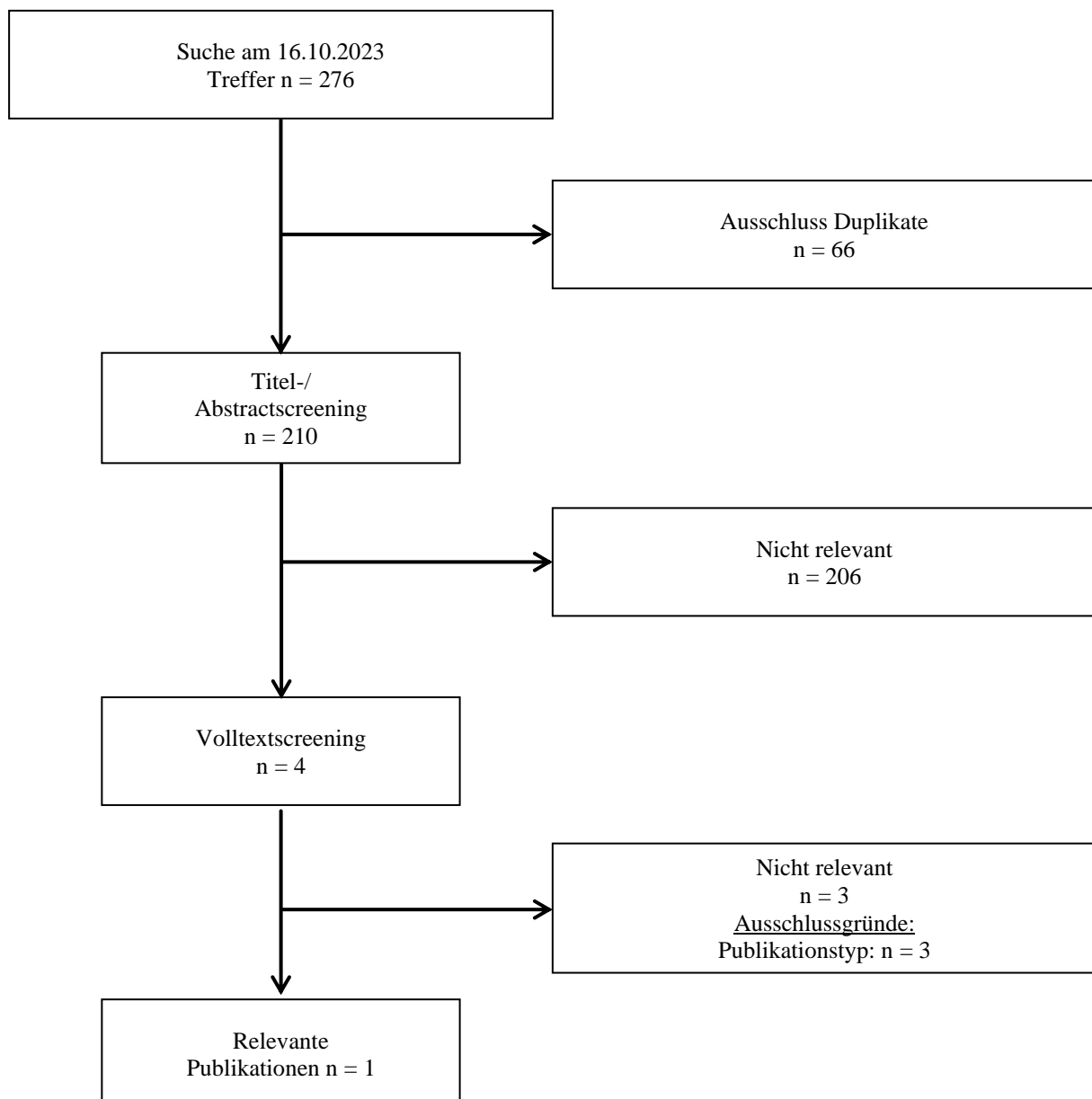


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ROSEWOOD ^b (NCT03332017)	ClinicalTrials.gov (27) EU-CTR (28) ICTRP (29)	ja	ja (3)	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Die pivotale Studie ROSEWOOD wird als bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Zanubrutinib herangezogen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Stand der Information: 18.10.2023

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung).

Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

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

Stand der Information: 18.10.2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ROSEWOOD ^e (NCT03332017)	ja	ja	nein	ja (9)	ja (27-29)	ja (3)

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 4.3.1.1.4 (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.

e: Die pivotale Studie ROSEWOOD wird als bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Zanubrutinib herangezogen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ROSEWOOD (NCT03332017)	Multinationale, offene, parallele, randomisierte Phase-II-Studie	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben	<u>Behandlungsarm A</u> Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145) <u>Behandlungsarm B</u> Obinutuzumab (n = 72)	<u>Screening:</u> Bis zu 35 Tage vor Eintritt in die Studie <u>Behandlung:</u> Zanubrutinib kontinuierlich bis zum Behandlungs- abbruch Obinutuzumab kontinuierlich bis zum Behandlungsabbruch <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage nach der letzten Zanubrutinib-Dosis, 90 Tage nach der letzten Obinutuzumab-Dosis <u>Datenschnitte:</u> 08.10.2021 (1. Datenschnitt, geplante Analyse) 25.06.2022 (2. Datenschnitt, von der FDA angefordert)	14.11.2017 bis heute (Studie laufend) <u>83 Studienzentren in 17 Ländern:</u> Australien, Bulgarien, Weißrussland, Kanada, China, Tschechische Republik, Deutschland, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Südkorea, Neuseeland, Polen, Russland, Taiwan, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR (ICR) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> ORR (Prüfarzt) DOR (ICR und Prüfarzt) PFS (ICR und Prüfarzt) OS PROs (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30) UE
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

Studie	Behandlungsarm A Zanubrutinib + Obinutuzumab	Behandlungsarm B Obinutuzumab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
ROSEWOOD	<u>Zanubrutinib (p. o.)</u> 160 mg Zanubrutinib 2x täglich zur oralen Einnahme bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität <u>Obinutuzumab (i. v.)</u> 1.000 mg intravenös an den Tagen 1, 8 und 15 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 und anschließend alle 8 Wochen (nach Ermessen des Prüfarztes: an Tag 1 100 mg und an Tag 2 900 mg des Zyklus 1)	<u>Obinutuzumab (i. v.)</u> 1.000 mg intravenös an den Tagen 1, 8 und 15 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 und anschließend alle 8 Wochen (nach Ermessen des Prüfarztes: an Tag 1 100 mg und an Tag 2 900 mg des Zyklus 1)	Ein Zyklus entspricht 28 Tagen (4 Wochen)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Charakteristikum	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145)	Obinutuzumab (n = 72)
Demografie und Patientencharakteristika		
Alter (in Jahren)		
n	145	72
MW (SD)	61,1 (11,98)	62,9 (12,81)
Median [Min; Max]	63,0 [31; 84]	65,5 [32; 88]
Altersgruppe (n (%))		
< 60 Jahre	55 (37,9)	24 (33,3)
≥ 60 Jahre	90 (62,1)	48 (66,7)
< 65 Jahre	83 (57,2)	32 (44,4)
≥ 65 Jahre	62 (42,8)	40 (55,6)
< 75 Jahre	130 (89,7)	60 (83,3)
≥ 75 Jahre	15 (10,3)	12 (16,7)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	75 (51,7)	33 (45,8)
Weiblich	70 (48,3)	39 (54,2)

Charakteristikum	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145)	Obinutuzumab (n = 72)
Geografische Region (n (%))		
Europa	95 (65,5)	37 (51,4)
Asien	30 (20,7)	17 (23,6)
Australien/Neuseeland	15 (10,3)	12 (16,7)
Nordamerika	5 (3,4)	6 (8,3)
Nicht-China	124 (85,5)	60 (83,3)
China	21 (14,5)	12 (16,7)
Abstammung (n (%))		
Kaukasisch	92 (63,4)	47 (65,3)
Asiatisch	30 (20,7)	17 (23,6)
Nicht berichtet	23 (15,9)	8 (11,1)
Ethnizität (n (%))		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (2,8)	2 (2,8)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	116 (80,0)	60 (83,3)
Nicht berichtet/unbekannt	25 (17,2)	10 (13,9)
Gewicht (in kg)		
n	145	72
MW (SD)	75,02 (16,433)	76,81 (17,133)
Median [Min; Max]	74,00 [40,0; 118,0]	77,25 [47,5; 116,0]
BMI (in kg/m²)		
n	144	72
MW (SD)	26,52 (4,449)	27,41 (5,295)
Median [Min; Max]	26,60 [15,6; 39,9]	27,59 [17,6; 44,5]
Krankheitscharakteristika		
ECOG-PS (n (%))		
0	86 (59,3)	31 (43,1)
1	54 (37,2)	40 (55,6)
2	5 (3,4)	1 (1,4)
Zeit von der initialen Diagnose bis zum Studieneintritt (in Monaten)		
n	145	72
MW (SD)	103,99 (71,695)	92,49 (63,884)
Median [Min; Max]	90,22 [5,1; 359,0]	77,24 [6,7; 312,3]

Charakteristikum	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145)	Obinutuzumab (n = 72)
FLIPI zur Screening-Visite (n (%))		
niedrig (0-1)	29 (20,0)	9 (12,5)
mittel (2)	34 (23,4)	24 (33,3)
hoch (≥ 3)	77 (53,1)	37 (51,4)
Fehlend	5 (3,4)	2 (2,8)
Ann Arbor Stadium zur Screening-Visite (n (%))		
I-II	23 (15,9)	10 (13,9)
III-IV	119 (82,1)	60 (83,3)
Fehlend	3 (2,1)	2 (2,8)
LDH zur Screening-Visite (n (%))		
\leq ULN	93 (64,1)	41 (56,9)
$>$ ULN	49 (33,8)	29 (40,3)
Fehlend	3 (2,1)	2 (2,8)
Hämoglobinspiegel zur Screening-Visite (n (%))		
$<$ 120 g/l	48 (33,1)	17 (23,6)
\geq 120 g/l	95 (65,5)	53 (73,6)
Fehlend	2 (1,4)	2 (2,8)
Anzahl involvierter Lymphknoten zur Screening-Visite (n (%))		
≤ 4	74 (51,0)	35 (48,6)
> 4	68 (46,9)	34 (47,2)
Unbekannt	1 (0,7)	1 (1,4)
Fehlend	2 (1,4)	2 (2,8)
Knochenmarkbeteiligung zur Screening- Visite (n (%))		
Abwesend	103 (71,0)	44 (61,1)
Vorhanden	39 (26,9)	26 (36,1)
Fehlend	3 (2,1)	2 (2,8)
Längster Durchmesser des größten involvierten Lymphknotens zur Screening-Visite (n (%))		
≤ 6 cm	105 (72,4)	46 (63,9)
> 6 cm	38 (26,2)	20 (27,8)
Unbekannt	0 (0,0)	4 (5,6)
Fehlend	2 (1,4)	2 (2,8)

Charakteristikum	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145)	Obinutuzumab (n = 72)
β2-Mikroglobulin beim Screening (n (%))		
Normal	66 (45,5)	28 (38,9)
Erhöht	69 (47,6)	37 (51,4)
Unbekannt	5 (3,4)	3 (4,2)
Fehlend	5 (3,4)	4 (5,6)
Bulky Disease zu Baseline (n (%))		
≥ 5 cm	57 (39,3)	31 (43,1)
≥ 7 cm	23 (15,9)	12 (16,7)
≥ 10 cm	5 (3,4)	6 (8,3)
B-Symptomatik (n (%))		
Ja	15 (10,3)	8 (11,1)
Nein	130 (89,7)	64 (88,9)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
n	145	72
MW (SD)	3,1 (1,43)	3,1 (1,36)
Median [Min; Max]	3,0 [2; 11]	3,0 [2; 9]
2-3 (n (%))	104 (71,7)	54 (75,0)
> 3 (n (%))	41 (28,3)	18 (25,0)
Dauer der letzten Therapie (in Monaten)		
n	141	70
MW (SD)	8,76 (11,605)	7,81 (9,301)
Median [Min; Max]	4,76 [0,0; 91,7]	5,06 [0,0; 59,9]
Dauer vom Ende der letzten Therapie bis zum Studieneintritt (Monate)		
n	144	72
MW (SD)	17,21 (21,956)	15,75 (27,505)
Median [Min; Max]	8,77 [0,2; 116,5]	6,28 [0,7; 197,9]
≤ 2 Jahre (n (%))	110 (75,9)	56 (77,8)
> 2 Jahre (n (%))	34 (23,4)	16 (22,2)
Refraktärer Status gegenüber Rituximab (n (%))		
Ja	78 (53,8)	36 (50,0)
Nein	67 (46,2)	36 (50,0)

Charakteristikum	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145)	Obinutuzumab (n = 72)
Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (n (%))		
Ja	47 (32,4)	29 (40,3)
Nein	93 (64,1)	42 (58,3)
Unbekannt	5 (3,4)	1 (1,4)
Progressions- und Behandlungsfreiheit \geq 12 Monate seit der letzten Rituximab-Therapie (n (%))		
Ja	67 (46,2)	26 (36,1)
Nein	72 (49,7)	44 (61,1)
Unbekannt	6 (4,1)	2 (2,8)
Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (n (%))		
Ja	50 (34,5)	30 (41,7)
Nein	74 (51,0)	35 (48,6)
Unbekannt	21 (14,5)	7 (9,7)
Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (n (%))		
Ja	71 (49,0)	39 (54,2)
Nein	67 (46,2)	30 (41,7)
Unbekannt	7 (4,8)	3 (4,2)
Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (n (%))		
Ja	95 (65,5)	52 (72,2)
Nein	43 (29,7)	17 (23,6)
Unbekannt	7 (4,8)	3 (4,2)
Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie oder refraktäre Erkrankung (n (%))		
Ja	103 (71,0)	56 (77,8)
Nein	40 (27,6)	15 (20,8)
Unbekannt	2 (1,4)	1 (1,4)
Vorherige Operationen zur Krebsbehandlung (n (%))		
Ja	42 (29,0)	22 (30,6)
Nein	103 (71,0)	50 (69,4)

Charakteristikum	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145)	Obinutuzumab (n = 72)
Vorherige Strahlentherapie zur Krebsbehandlung (n (%))		
Ja	31 (21,4)	17 (23,6)
Nein	114 (78,6)	55 (76,4)
Vorherige Stammzelltransplantation (n (%))		
Ja - allogene	3 (2,1)	1 (1,4)
Ja - autolog	29 (20,0)	12 (16,7)
Nein	113 (77,9)	59 (81,9)
Anzahl vorbehandelter Patienten mit einer der folgenden Therapien (n (%))		
Anti-CD20-Antikörper	145 (100,0)	72 (100,0)
Rituximab	145 (100,0)	72 (100,0)
Obinutuzumab	7 (4,8)	5 (6,9)
Chemoimmuntherapie	143 (98,6)	71 (98,6)
Cyclophosphamid	136 (93,8)	68 (94,4)
Anthrazykline oder Antracendione	119 (82,1)	58 (80,6)
Anthrazykline	118 (81,4)	57 (79,2)
Bendamustin	79 (54,5)	40 (55,6)
PI3K-Inhibitor	29 (20,0)	14 (19,4)
Purin-Analoga	15 (10,3)	9 (12,5)
IMiD	14 (9,7)	7 (9,7)
Radioimmuntherapie	11 (7,6)	2 (2,8)
ADC	2 (2,1)	5 (6,9)
Venetoclax	0 (0,0)	4 (5,6)
Andere ^a	7 (4,8)	4 (5,6)
Datenschnitt: 25.06.2022		
a: Diese Kategorie umfasst Bispezifika, CAR-T-Zell-Therapie, EZH2-Inhibitor und SYK-Inhibitor.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quellen: (9, 30)		

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

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

Studiendesign

Die Studie ROSEWOOD ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-II-Studie (9). Es wurden erwachsene Patienten mit r/r FL eingeschlossen, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie zu untersuchen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Zanubrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab-Monotherapie randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 bis 3 vs. > 3), der refraktäre Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein) und die geografische Region (China vs. Nicht-China) (9).

Im Behandlungsarm Zanubrutinib + Obinutuzumab nahmen die Patienten 160 mg Zanubrutinib zweimal täglich in Kapselform mit Wasser ein. Obinutuzumab wurde in beiden Behandlungsarmen (Zanubrutinib + Obinutuzumab und Obinutuzumab-Monotherapie) in einer Dosierung von 1.000 mg an den Tagen 1, 8 und 15 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 und anschließend alle 8 Wochen i. v. verabreicht. Nach Ermessen des Prüfarztes konnte Obinutuzumab im Zyklus 1 in Form von 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2 dosiert werden (9).

Es wurden erwachsene Männer und Frauen (≥ 18 Jahre) mit histologisch bestätigter Diagnose des FL (Grad 1, 2 oder 3A), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Therapien gegen FL erhalten hatten, eingeschlossen (9). Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 und eine Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bekannter Beteiligung des zentralen Nervensystems durch Leukämie oder Lymphome und mit Anzeichen einer Transformation von FL zu diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) oder einer anderen aggressiven Histologie (z. B. große Zellen bei der Biopsie oder hohe PET-Avidität in einem einzelnen Knoten bei der PET-Untersuchung) sowie Patienten, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb von zwölf Monaten vor Studieneinschluss erhalten haben. Weiterhin durften die Patienten keine vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E aufgeführt.

Die Bewertung des Ansprechens und der Krankheitsprogression wurde anhand der Lugano-Klassifikation für NHL vorgenommen (6, 9). Die Evaluation dieser Endpunkte erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch unabhängig durch einen ICR. Es wurden dieselben Methoden zur Baseline und im Studienverlauf verwendet.

Die primäre Analyse erfolgte zum Datenschnitt vom 08.10.2021 gemäß Studienprotokoll drei Monate nachdem der letzte Patient randomisiert wurde. Aufgrund einer Nachforderung durch die FDA wurde ein zweiter Datenschnitt am 25.06.2022, 12 Monate nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, durchgeführt.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie ROSEWOOD liegt vollständig im Anwendungsgebiet. Im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm wurden 145 Patienten randomisiert, in den Obinutuzumab-Behandlungsarm 72 Patienten. Insgesamt drei (1,4 %) der 217 randomisierten Patienten haben keine Dosis der ihnen zugeordneten Studienmedikation erhalten (Zanubrutinib + Obinutuzumab: $n = 2$; Obinutuzumab: $n = 1$).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 25.06.2022 hatten 97 Patienten (66,9 %) im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und 65 Patienten (98,6 %) im Obinutuzumab-Behandlungsarm die ihnen bei Randomisierung zugeteilte Studienmedikation abgesetzt. Das Absetzen der Studienmedikation war überwiegend auf Krankheitsprogression zurückzuführen. Im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm hatten 53 Patienten (36,6 %) die Studie zum Datenschnitt verlassen, während dies bei 11 Patienten (15,3 %) im Obinutuzumab-Behandlungsarm der Fall war. Die meisten Studienaustritte sind auf Todesfälle zurückzuführen (Tabelle 4-13).

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-12 dargestellt. Das mittlere Alter (MW (SD)) lag im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 61,1 (11,98) Jahren und im Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 62,9 (12,81) Jahren. Der Anteil an Männern belief sich im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm auf 51,7 % und im Obinutuzumab-Behandlungsarm auf 45,8 %.

Die Mehrheit der Patienten stammte aus Europa (65,5 % im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und 51,4 % im Obinutuzumab-Behandlungsarm) und war kaukasischer Abstammung (63,4 % bzw. 65,3 %). Im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm lag zur Screening-Visite ein niedriger, mittlerer bzw. hoher FLIPI bei 20,0 %, 23,4 % bzw. 53,1 % und im Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 12,5 %, 33,3 % bzw. 51,4 % der Patienten vor.

Die mittlere Zeit von der initialen Diagnose bis zum Studieneintritt (MW (SD)) lag im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 103,99 (71,695) Monaten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 92,49 (63,884) Monaten. Dabei wiesen einen ECOG-Performance Status von 0, 1 bzw. 2 im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 59,3 %, 37,2 % und 3,4 % der Patienten sowie im Obinutuzumab-Behandlungsarm 43,1 %, 55,6 % und 1,4 % der Patienten auf. Der Anteil an Patienten mit einem Bulky-Disease und einer Zielläsion ≥ 5 cm, ≥ 7 cm bzw. ≥ 10 cm betrug im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 39,3 %, 15,9 % und 3,4 % sowie im Obinutuzumab-Behandlungsarm 43,1 %, 16,7 % und 8,3 % der Patienten. B-Symptomatik trat im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 10,3 % der Patienten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 11,1 % der Patienten auf.

Alle Patienten wurden gemäß Einschlusskriterien mit einem Anti-CD20 Antikörper und Rituximab vorbehandelt. Die meisten Patienten erhielten eine Chemoimmuntherapie, Cyclophosphamid, Anthrazykline oder Antracendione (> 79 % je Behandlungsarm). Etwa die Hälfte der Patienten wurde zudem mit Bendamustin, sowie etwa jeder fünfte Patient mit einem PI3K-Inhibitor behandelt. Seltener wurden Patienten mit Obinutuzumab, einem IMiD oder ADC, einer Radioimmuntherapie, Venetoclax, Bispezifika, einer Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zell-Therapie, einem Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)-Inhibitor oder einem Spleen Tyrosine Kinase (SYK)-Inhibitor vorbehandelt.

In Tabelle 4-13 sind die Patientendisposition sowie Gründe für den Studienabbruch und in Tabelle 4-14 die Behandlungs- und Beobachtungsdauern dargestellt.

Tabelle 4-13: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROSEWOOD

Kategorie	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 145)	Obinutuzumab (n = 72)
Disposition		
Anzahl der randomisierten Patienten, n (%)	145 (100,0)	72 (100,0)
Randomisiert, nicht behandelt	2 (1,4)	1 (1,4)
Anzahl der behandelten Patienten	143 (98,6)	71 (98,6)
Behandlungsabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studienmedika- tion abgebrochen haben	97 (66,9)	65 (90,3)
Krankheitsprogression	53 (36,6)	11 (15,3)
UE	27 (18,6)	9 (12,5)
UE in Zusammenhang mit COVID-19	6 (4,1)	2 (2,8)
Entscheidung des Prüfarztes	7 (4,8)	3 (4,2)
In Zusammenhang mit COVID-19	1 (0,7)	0 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	5 (3,4)	2 (2,8)
Erhalt von 20 Dosen Obinutuzumab	0 (0,0)	4 (5,6)
Crossover zum Zanubrutinib+ Obinutuzumab-Behandlungsarm	N/A	35 (48,6)
Andere Gründe	7 (4,8)	1 (1,4)
Behandlung weiter erhalten	46 (31,7)	6 (8,3)
Studienabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studie abge- brochen haben	50 (34,5)	31 (43,1)
Tod	29 (20,0)	22 (30,6)
In Zusammenhang mit COVID-19	4 (2,8)	7 (9,7)
Rücknahme der Einverständniserklärung	15 (10,3)	7 (9,7)
Lost to Follow-up	3 (2,1)	1 (1,4)
Andere Gründe	3 (2,1)	1 (1,4)
Datenschnitt: 25.06.2022		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		
Quelle: (9)		

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ROSEWOOD

Kategorie	Zanubrutinib + Obinutuzumab (n = 143)		Obinutuzumab (n = 71)
	Zanubrutinib (n = 143)	Obinutuzumab (n = 143)	
Behandlungsdauer (in Monaten)			
n	143	143	71
MW (SD)	14,86 (10,532)	13,10 (9,245)	9,31 (8,760)
Median [Min; Max]	12,16 [0,5; 44,1]	10,61 [0,3; 30,3]	6,47 [0,1; 28,7]
Beobachtungsdauer (in Monaten; Median [Min; Max])			
n	145		72
ORR	11,40 [0,0; 44,0]		7,16 [0,0; 38,1]
PFS ^a	11,04 [0,0; 44,0]		5,77 [0,0; 38,1]
OS ^b	19,32 [0,1; 44,5]		19,98 [0,1; 44,3]
EQ-5D VAS	11,10 [0,0; 44,0]		8,0 [0,0; 38,1]
EORTC QLQ-C30	11,10 [0,0; 44,0]		8,0 [0,0; 38,1]
UE ^c	13,31 [0,0; 44,3]		8,49 [0,0; 31,8]
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten)			
n	145		72
MW (SD)	21,33 (11,636)		20,16 (12,198)
Median [Min; Max]	20,21 [0,1; 46,6]		20,40 [0,1; 46,2]
Datenschnitt: 25.06.2022			
a: Zeit bis zur Krankheitsprogression/Tod, anderenfalls Zeit bis zur letzten Beurteilung			
b: Zeit bis zum Tod oder letztes bekanntes Datum, zu dem der Patient am Leben war			
c: Zeit von der ersten Dosis bis zum Ende der TEAE-Phase (30 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib oder 90 Tage nach der letzten Dosis von Obinutuzumab) oder vor Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was früher eintritt			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quellen: (9, 30)			

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ROSEWOOD ist eine multizentrische Phase-II-Studie, die in 83 Studienzentren weltweit durchgeführt wurde. Ein Großteil der Patienten wurde in Europa und Nordamerika eingeschlossen (Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm: 68,9 %; Obinutuzumab-Behandlungsarm: 59,7 %) und ist überwiegend kaukasischer Abstammung (Zanubrutinib + Obinutuzumab: 63,4 %; Obinutuzumab: 65,3 %).

Die Geschlechterverteilung in der Studie ROSEWOOD ist vergleichbar mit den Daten der Krankenkassen-Datenanalyse (siehe Modul 3 A, Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4). Mit einem mittleren Alter im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm von 61,1 Jahren und im Obinutuzumab-Behandlungsarm von 62,9 Jahren waren die Patienten im Studienkollektiv vergleichbar mit Patienten in Deutschland, bei denen das durchschnittliche Alter bei FL-Diagnosestellung bei über 60 Jahren liegt (31, 32).

Die in der Studienpopulation angewandten Behandlungsoptionen in den vorangegangenen Therapielinien entsprechen überwiegend den Leitlinienempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (31, 33).

Insgesamt ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der ROSEWOOD-Studienpopulation mit denen von Patienten mit FL in Deutschland davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie ROSEWOOD auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ROSEWOOD ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-II-Studie. Die Randomisierung wurde mithilfe der interaktiven Sprachdialogtechnologie (Interactive Response Technology, IRT) im Verhältnis von 2:1 durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet. Stratifizierungsfaktoren waren die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 bis 3 vs. > 3), der refraktäre Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein) und die geografische Region (China vs. Nicht-China) (9).

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder das Studienpersonal noch die Patienten gegenüber der jeweiligen Intervention verblindet. Der Zugang zu patientenindividuellen Daten war ausschließlich vorab festgelegtem Studienpersonal erlaubt. Personen mit Zugriff auf patientenindividuelle Daten war es verboten, Datenzusammenfassungen zu erstellen oder Daten weiterzugeben. Die zentrale Auswertung bildgebender Verfahren wurde ohne Kenntnis der Behandlung durchgeführt. Zudem erfolgte für die Endpunkte PFS und Gesamtansprechen eine Auswertung durch eine IRC, um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung zu gewährleisten. Die Berichterstattung erfolgte auch für alle anderen Endpunkte ergebnisunabhängig. In der Studie ROSEWOOD konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als **niedrig** eingestuft.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

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 Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
ROSEWOOD	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Alle Patienten, einschließlich derjenigen, die von Behandlungsarm B (Obinutuzumab-Monotherapie) zu Behandlungsarm A (Zanubrutinib + Obinutuzumab) wechselten und vor dem Datenschnitt am Leben waren oder die Studie abbrachen (aus anderen Gründen als dem Tod), wurden zu dem letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient lebte entweder am oder vor dem Datenschnitt.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und kann objektiv und eindeutig bewertet werden, sodass sich auch bei einem unverblindeten Studiendesign kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Die Analysen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. Für den Endpunkt Gesamtüberleben konnte anhand der Studiendokumente eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet werden.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
ROSEWOOD	29/145 (20,0)	NE [NE; NE]	22/72 (30,6)	34,6 [29,3; NE]	0,62 [0,35; 1,07] 0,0845

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Anzahl Patienten mit Ereignis Tod/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm

b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.

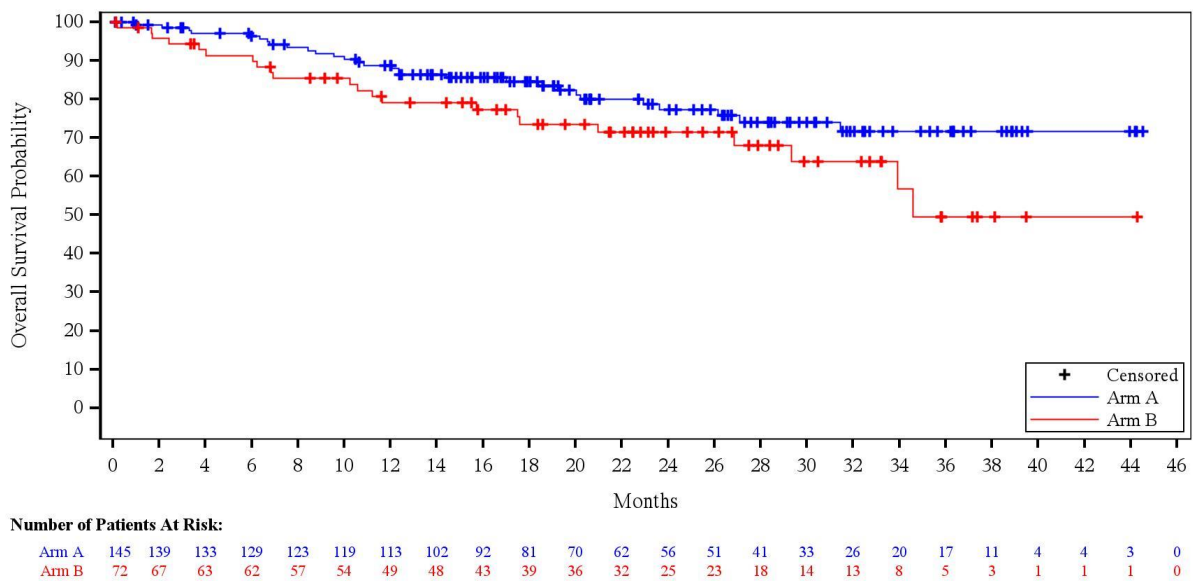
c: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Risiko im Obinutuzumab-Behandlungsarm.

d: Der p-Wert wurde mit einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (9, 30)

Zum Datenschnitt vom 25.06.2022 waren im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 20,0 % und im Obinutuzumab-Behandlungsarm 30,6 % der Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug im Obinutuzumab-Arm 34,6 Monate und wurde im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,35; 1,07]; p = 0,0845) (Tabelle 4-19).



Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

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

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

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

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

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

4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
ROSEWOOD	<p><u>Definition:</u> Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patienten, bei denen kein Progressionsereignis festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression oder Tod zwischen zwei geplanten Krankheitsbewertungen: Datum des Todes oder der Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintrat • Tod vor der ersten Krankheitsbewertung: Datum des Todes • Keine Krankheitsbewertung nach Baseline (und kein Tod): Datum der Randomisierung • Beginn einer neuen Krebstherapie vor dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod: Datum der letzten Tumorbeurteilung vor der Einführung der neuen Therapie • Krankheitsprogression oder Tod nach zwei oder mehr verpassten aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertungen: Datum der letzten Tumorbeurteilung (ggf. Datum der Randomisierung) vor Krankheitsprogression oder Tod • Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression: Datum der letzten Krankheitsbewertung • Lost-to-Follow-Up (inkl. Rückzug der Einwilligung) ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod: Datum der letzten Krankheitsbewertung • Crossover von Arm B in Arm A: Datum der letzten Krankheitsbewertung vor der ersten Zanubrutinib-Behandlung nach dem Crossover <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Krankheitsprogression wurde anschließend verblindet gemäß Lugano-Klassifikation für NHL sowohl durch einen ICR als auch durch einen Prüfarzt ausgewertet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, und der geografischen Region per IRT, berechnet. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter und objektiver Kriterien ausgewertet. Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde durch einen ICR sichergestellt, sodass sich aufgrund des unverblindeten Studiendesigns kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Die Analysen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben konnte anhand der Studiendokumente eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

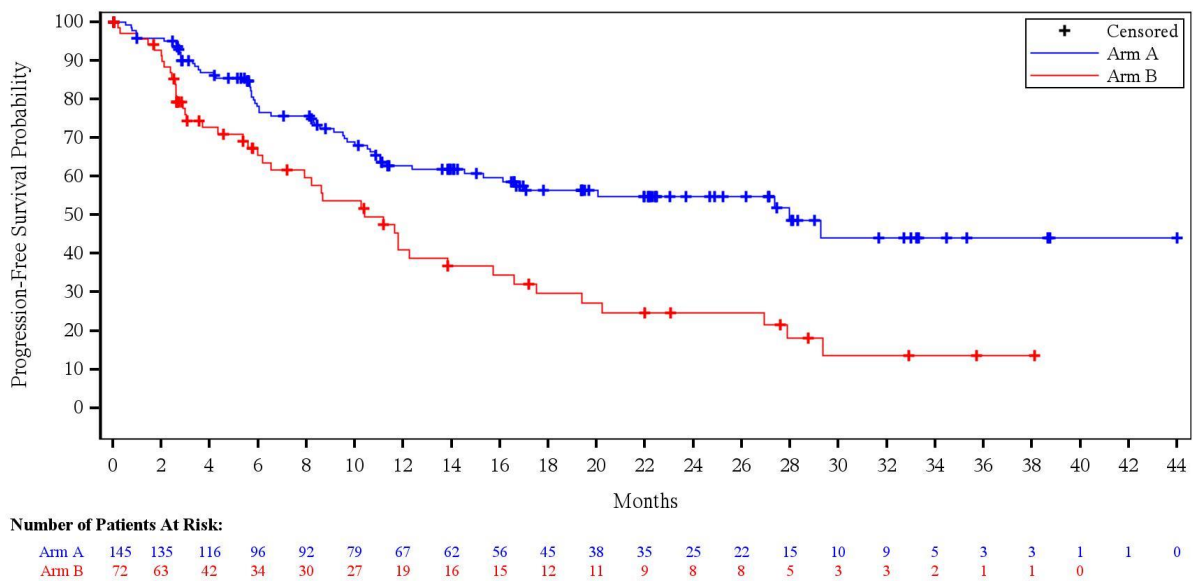
Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet werden.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
ROSEWOOD	57/145 (39,3)	28,0 [16,1; NE]	44/72 (61,1)	10,4 [6,5; 13,8]	0,50 [0,33; 0,75] 0,0007
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Krankheitsprogression oder Ereignis Tod/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet. Das HR ist das Verhältnis des Risikos im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm geteilt durch das Risiko im Obinutuzumab-Behandlungsarm.					
d: Der p-Wert wurde mit einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quellen: (9, 30)					

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte sich zum Datenschnitt vom 25.06.2022 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,33; 0,75]; p = 0,0007). Im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm erlitten 39,3 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben. Im Obinutuzumab-Behandlungsarm wurde bei 61,1 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder das Ereignis Tod beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses betrug im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 28,0 Monate und im Obinutuzumab-Behandlungsarm 10,4 Monate (Tabelle 4-22).



Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

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

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

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

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

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

4.3.1.3.3 Morbidität: Gesamtansprechen (ORR)

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtansprechen (ORR)

Studie	Operationalisierung
ROSEWOOD	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtansprechen ist definiert als Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch einen ICR. Dabei wurde das Gesamtansprechen anhand der Kriterien gemäß Lugano-Klassifikation für NHL ausgewertet und kategorisiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die binären Analysen zum Gesamtansprechen erfolgten durch die Bestimmung von Odds Ratio (OR), relativem Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mittels eines generalisierten linearen Modells. Für die Berechnung des OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Die RD wurde mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Die Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (refraktärer Status gegenüber Rituximab, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, geografische Region per IRT).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen (ORR) 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
ROSEWOOD	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtansprechen wurde mithilfe objektiver Kriterien ausgewertet. Die objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression wurde durch einen ICR sichergestellt, sodass sich aufgrund des unverblindeten Studiendesigns kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Die Analysen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips. Für den Endpunkt Gesamtansprechen konnte anhand der Studiendokumente eine ergebnisunabhängige Berichterstattung festgestellt werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt kann das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet werden.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtansprechen (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab	Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab		
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)	RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]
	p-Wert ^c				
ROSEWOOD	100/145 (69,0)	33/72 (45,8)	1,49 [1,14; 1,95]	2,60 [1,45; 4,69]	22,7 [9,0; 36,5]
			0,0012		
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ansprechen/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm					
b: Für OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. RD wurde nach Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (refraktärer Status gegenüber Rituximab, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, geografische Region per IRT).					
c: Der p-Wert wurde mit einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quellen: (9, 30)					

Zum Datenschnitt vom 25.06.2022 zeigten im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 69,0 % der Patienten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm 45,8 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß verblindetem ICR (Tabelle 4-25). Beim Vergleich der Behandlungsarme ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (RR [95 %-KI]: 1,49 [1,14; 1,95]; p = 0,0012).

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

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

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

4.3.1.3.4 Morbidität: EQ-5D VAS

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

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

Studie	Operationalisierung
ROSEWOOD	<p><u>Definition:</u> Der EQ-5D-5L ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Bewertung des patientenberichteten Gesundheitszustandes. Es erfolgt die Darstellung der EQ-5D VAS. Mithilfe der VAS kann der Patient selbständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) einordnen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die EQ-5D VAS wurde zur Baseline sowie alle zwölf Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 für 24 Monate, dann alle 24 Wochen für 24 Monate und anschließend jährlich bis zur Krankheitsprogression erhoben. Nach bestätigter Krankheitsprogression traten Patienten in die Langzeitnachbeobachtung ein, in der die Erhebung alle zwölf Wochen bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, Tod oder Lost-to-Follow-Up erfolgte.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studie verbliebenen Patienten.</p> <p><u>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte):</u> Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p><u>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline:</u> Die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mittels MMRM-Modell berechnet. Ergebnisse von Visiten mit mindestens 20 Patienten wurden in das Modell aufgenommen und wiederholte Messungen auf Patientenebene mit einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzstruktur durchgeführt, um Konvergenzprobleme zu vermeiden. Darüber hinaus erfolgte eine grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf (Anhang 4-G).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS

ROSEWOOD Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zur jeweiligen Woche (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab
Baseline	145	72	141 (97,2)	68 (94,4)
Woche 12	119	49	116 (97,5)	48 (98,0)
Woche 24	97	43	96 (99,0)	39 (90,7)
Woche 36	81	37	79 (97,5)	34 (91,9)
Woche 48	72	24	69 (95,8)	20 (83,3)
Woche 60	57	22	55 (96,5)	16 (72,7)
Woche 72	47	14	45 (95,7)	11 (78,6)
Woche 84	40	12	36 (90,0)	10 (83,3)
Woche 96	33	14	28 (84,8)	6 (42,9)

ROSEWOOD Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zur jeweiligen Woche (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab
Woche 120	21	6	15 (71,4)	4 (66,7)
Woche 144	9	2	9 (100,0)	0 (0,0)
Woche 168	2	0	1 (50,0)	0 (0,0)
Woche 192	1	0	1 (100,0)	0 (0,0)

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

In Tabelle 4-28 sind die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS dargestellt. Die Rücklaufquote im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm lag bis Woche 84 über 90 %. Im Obinutuzumab-Behandlungsarm betrug die Rücklaufquote bis Woche 84 über 72 %. Ab Woche 144 fiel diese auf 0 %, da keine Patienten mehr zum finalen Datenschnitt bis zu diesem Zeitpunkt beobachtet wurden.

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

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
EQ-5D VAS	36/145 (24,8)	34,5 [19,4; NE]	12/72 (16,7)	NE [11,0; NE]	1,03 [0,53; 1,98] 0,9386

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm

b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

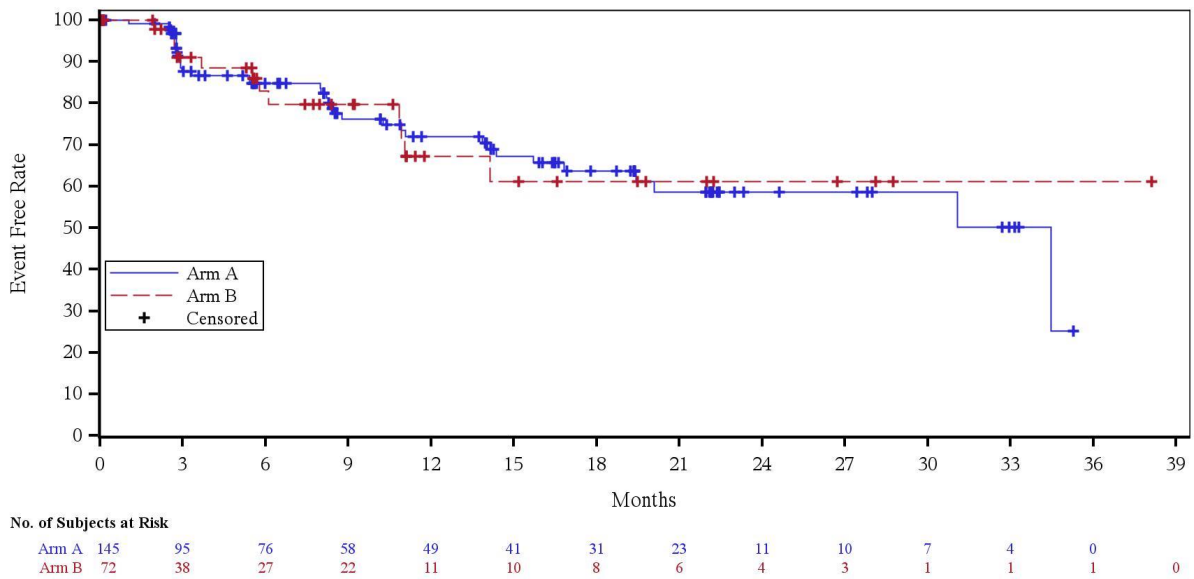
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.

d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

Hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS MID \geq 15 Punkte) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. (Tabelle 4-29).



Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS MID ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n/N ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n/N ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EQ-5D VAS	127/145	75,9 (18,12)	0,7 (1,58)	53/72	76,1 (16,12)	2,7 (1,00)	2,0 [-1,6; 5,6] 0,2734	0,15 [-0,12; 0,42]
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-30 zeigt sich, dass für den Endpunkt EQ-5D VAS keine klinisch relevanten Unterschiede in den mittleren Veränderungen im Vergleich zur Baseline vorlagen.

Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf findet sich in Anhang 4-G.

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

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

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

4.3.1.3.5 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

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

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

Studie	Operationalisierung
ROSEWOOD	<p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, welches zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Die Symptomskalen und Einzelsymptome sowie das Item zu den finanziellen Schwierigkeiten werden der Morbidität zugeordnet. Die 4 Punkteskala (eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel)) wird für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline sowie alle zwölf Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 für 24 Monate, dann alle 24 Wochen für 24 Monate und anschließend jährlich bis zur Krankheitsprogression. Nach bestätigter Krankheitsprogression traten Patienten in die Langzeitnachbeobachtung ein, in der die Erhebung alle zwölf Wochen bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, Tod oder Lost-to-Follow-Up erfolgte.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studie verbliebenen Patienten.</p> <p><i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte):</i> Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline:</i> Die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mittels MMRM-Modell berechnet. Ergebnisse von Visiten mit mindestens 20 Patienten wurden in das Modell aufgenommen, und wiederholte Messungen auf Patientenebene mit einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzstruktur durchgeführt, um Konvergenzprobleme zu vermeiden. Darüber hinaus erfolgte eine grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf (Anhang 4-G).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zur jeweiligen Woche (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab
Baseline	145	72	141 (97,2)	66 (91,7)
Woche 12	119	47	114 (95,8)	46 (97,9)
Woche 24	98	43	97 (99,0)	39 (90,7)
Woche 36	80	36	78 (97,5)	33 (91,7)
Woche 48	71	24	67 (94,4)	20 (83,3)
Woche 60	56	23	54 (96,4)	17 (73,9)
Woche 72	47	13	45 (95,7)	10 (76,9)
Woche 84	40	12	36 (90,0)	10 (83,3)
Woche 96	33	14	28 (84,8)	6 (42,9)
Woche 120	21	6	15 (71,4)	4 (66,7)
Woche 144	9	2	9 (100,0)	0 (0,0)
Woche 168	2	0	1 (50,0)	0 (0,0)
Woche 192	1	0	1 (100,0)	0 (0,0)

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

Tabelle 4-33 zeigt die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen). Im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm lag die Rücklaufquote bis Woche 84 über 90 %. Im Obinutuzumab-Behandlungsarm belief sich die Rücklaufquote bis Woche 84 hinweg konstant über 73 %. Ab Woche 144 fiel die Rücklaufquote im Obinutuzumab-Arm auf 0 %, da keine Patienten zum Datenschnitt 25.06.2022 bis zu diesem Zeitpunkt beobachtet wurden.

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

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Fatigue	60/145 (41,4)	11,1 [8,1; 22,2]	25/72 (34,7)	8,2 [5,7; 11,1]	0,82 [0,51; 1,31] 0,4033
Übelkeit und Erbrechen	30/145 (20,7)	NE [27,1; NE]	13/72 (18,1)	NE [11,1; NE]	0,71 [0,37; 1,36] 0,2958
Schmerzen	51/145 (35,2)	16,9 [10,9; NE]	20/71 (27,81)	13,6 [5,7; NE]	0,80 [0,48; 1,35] 0,4070
Appetitverlust	38/145 (26,2)	32,7 [16,8; NE]	17/71 (23,6)	16,0 [8,4; NE]	0,61 [0,34; 1,10] 0,0970
Diarrhö	40/145 (27,6)	NE [16,7; NE]	12/72 (16,7)	30,3 [14,0; NE]	1,20 [0,63; 2,29] 0,5843
Dyspnoe	44/145 (30,3)	23,3 [13,8; NE]	14/72 (19,4)	28,1 [8,3; NE]	1,17 [0,64; 2,14] 0,6196
Schlaflosigkeit	45/145 (31,0)	NE [11,0; NE]	15/72 (20,8)	NE [8,0; NE]	1,02 [0,57; 1,83] 0,9580
Obstipation	32/145 (22,1)	NE [23,3; NE]	17/72 (23,6)	13,7 [8,3; NE]	0,64 [0,36; 1,16] 0,1423
Finanzielle Schwierigkeiten	29/145 (20,0)	NE [23,3; NE]	13/72 (18,1)	22,3 [11,4; NE]	0,75 [0,39; 1,45] 0,3983

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm

b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

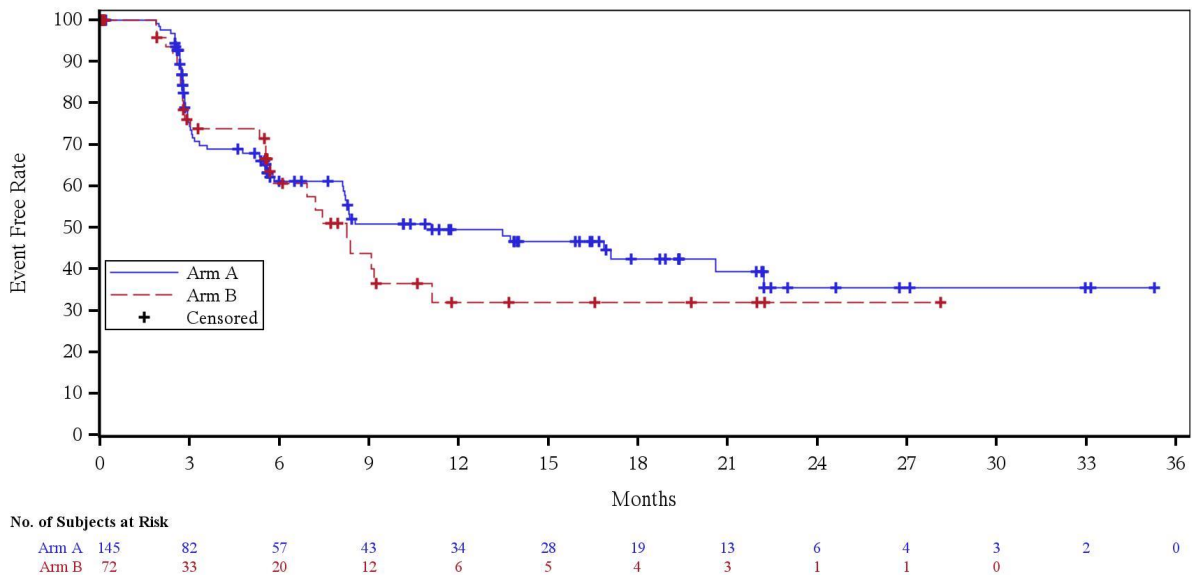
c: Das HR und 95 %-KI wurden mit Hilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.

d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

Zum Datenschnitt vom 25.06.2022 zeigten die Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) für keine der Symptomskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab und Obinutuzumab-Monotherapie (Tabelle 4-34).

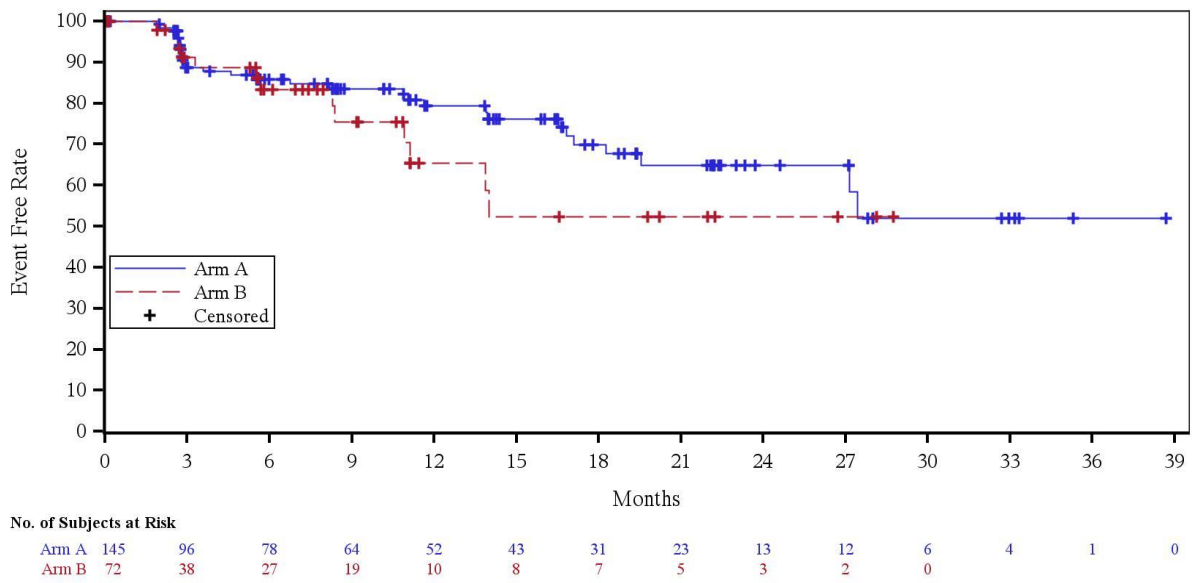


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Fatigue) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

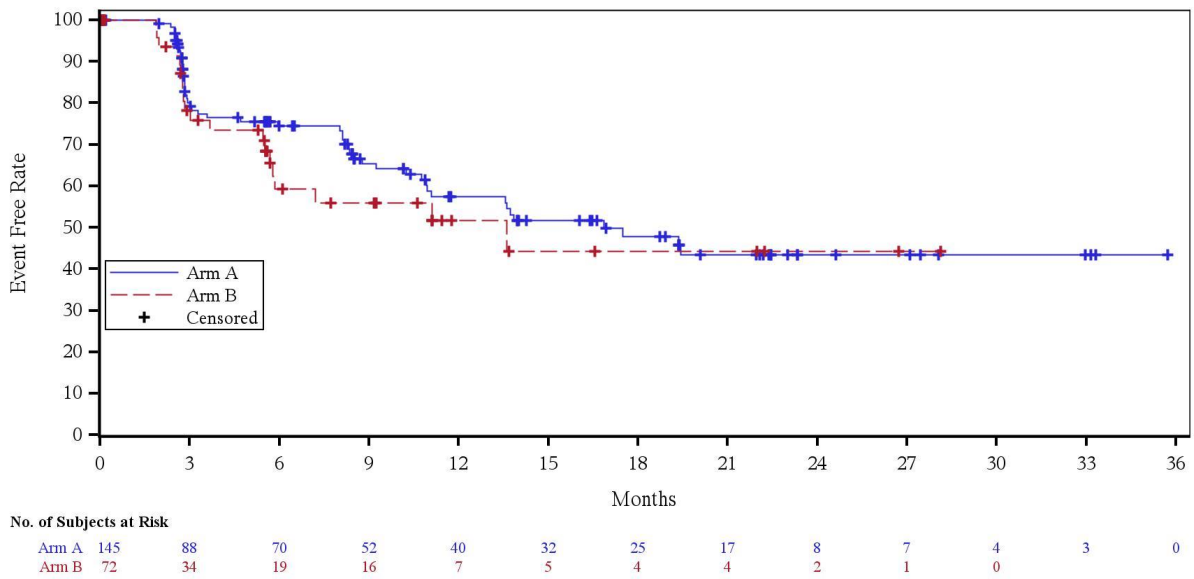


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

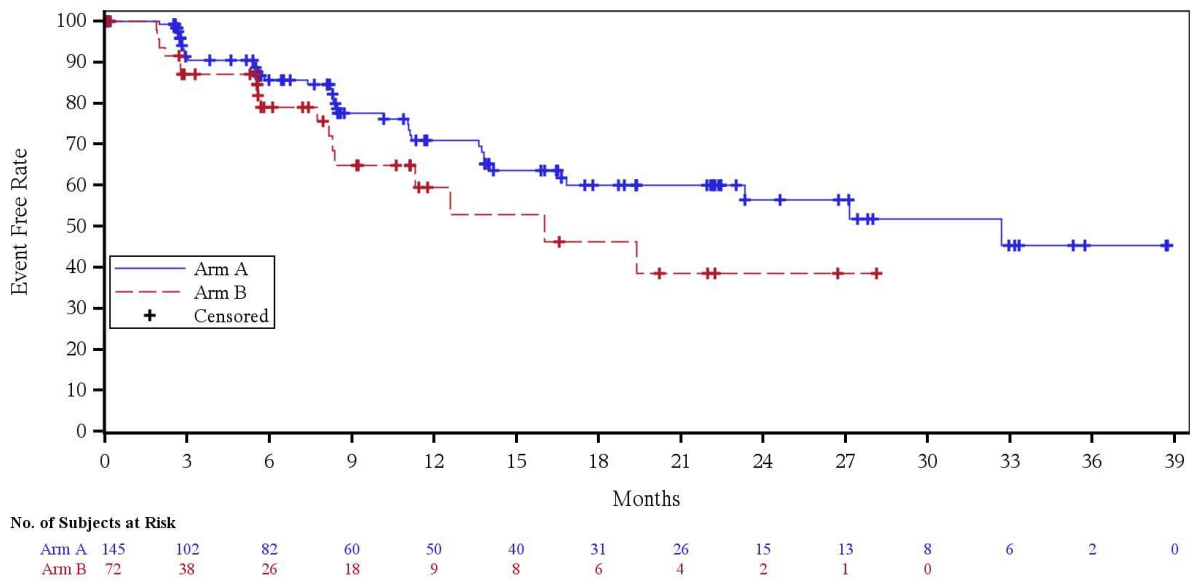


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Schmerzen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

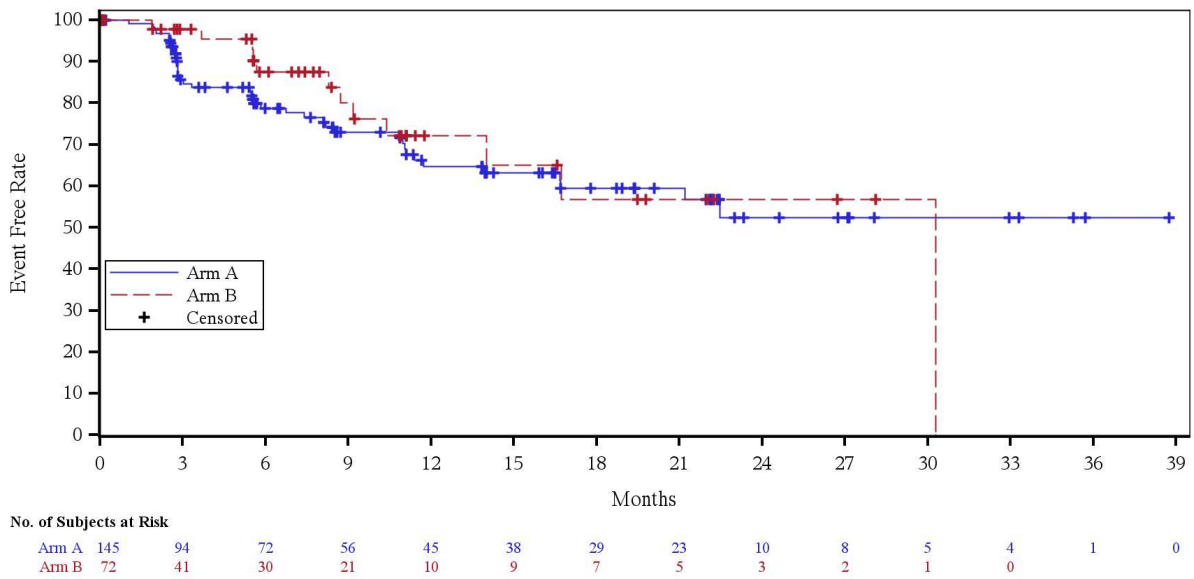


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Appetitverlust) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

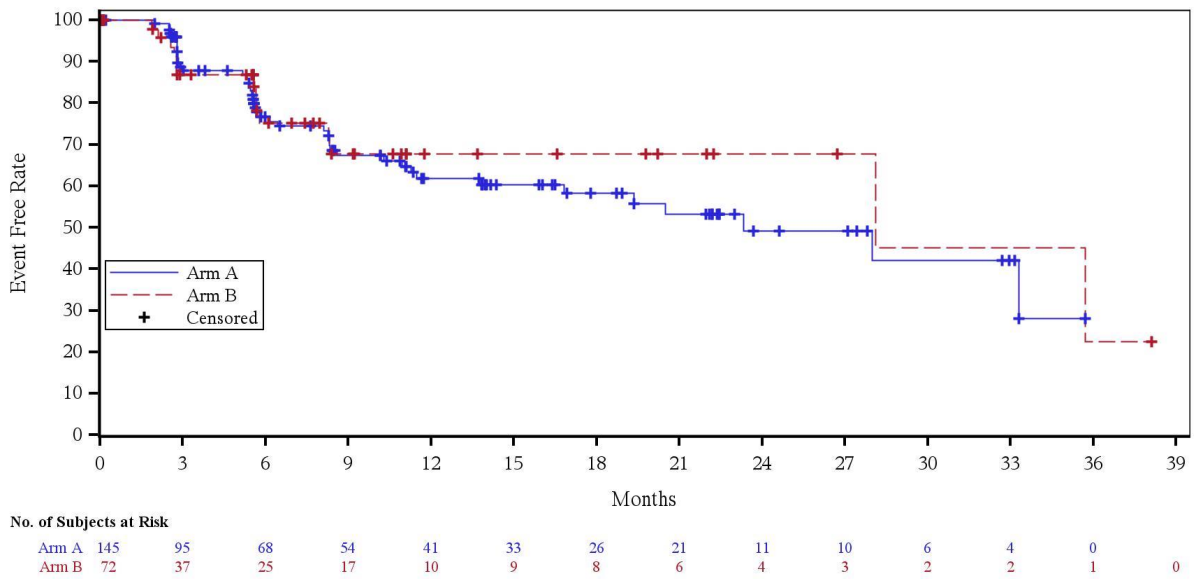


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Diarrhö) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

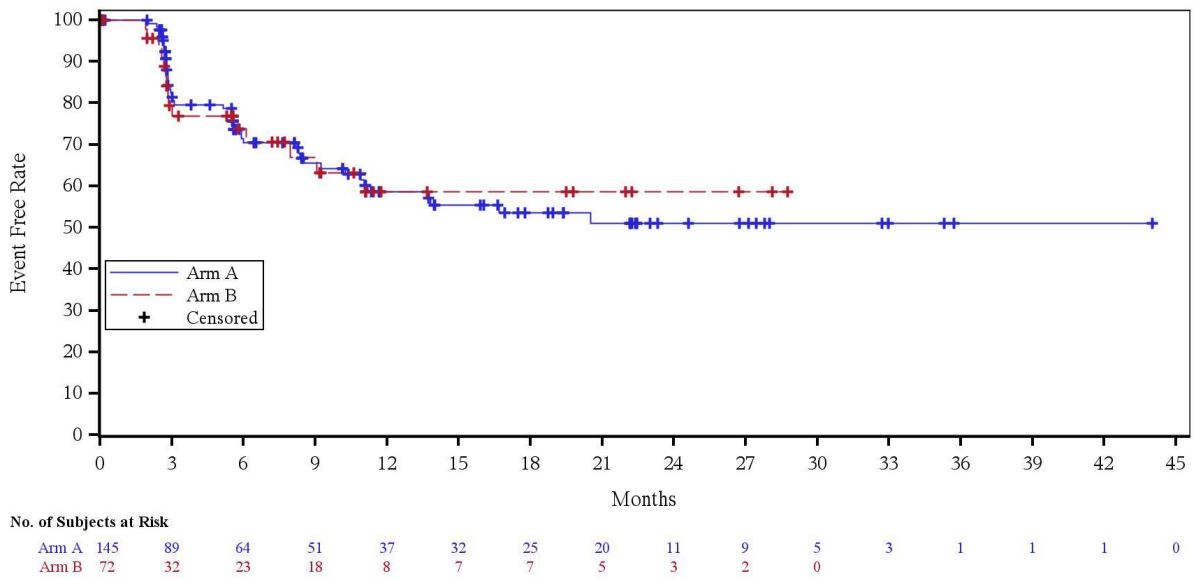


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Dyspnoe) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

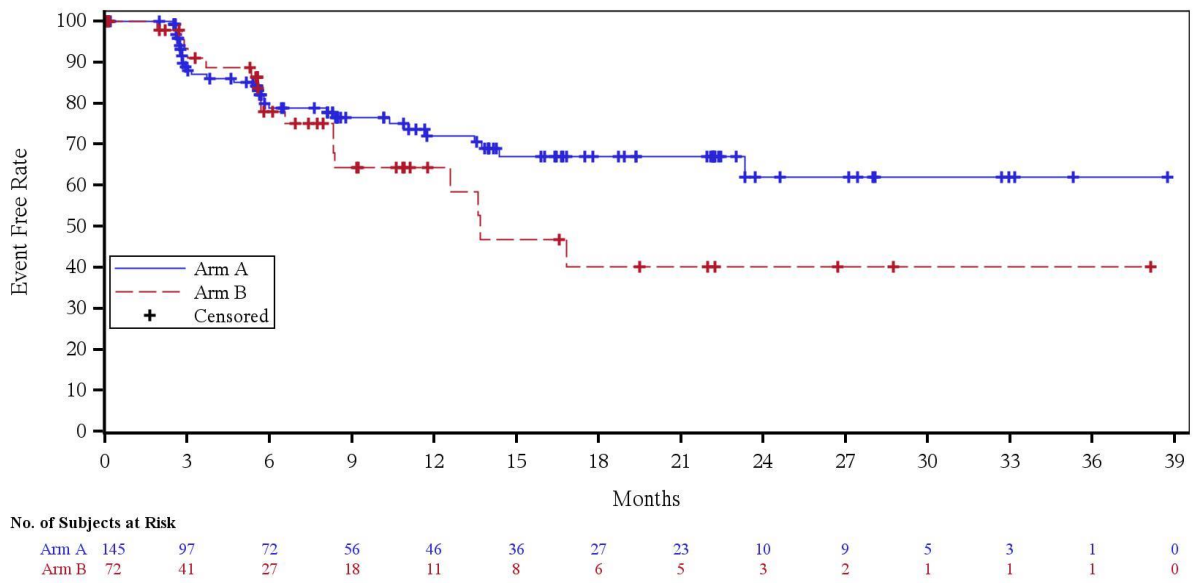


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

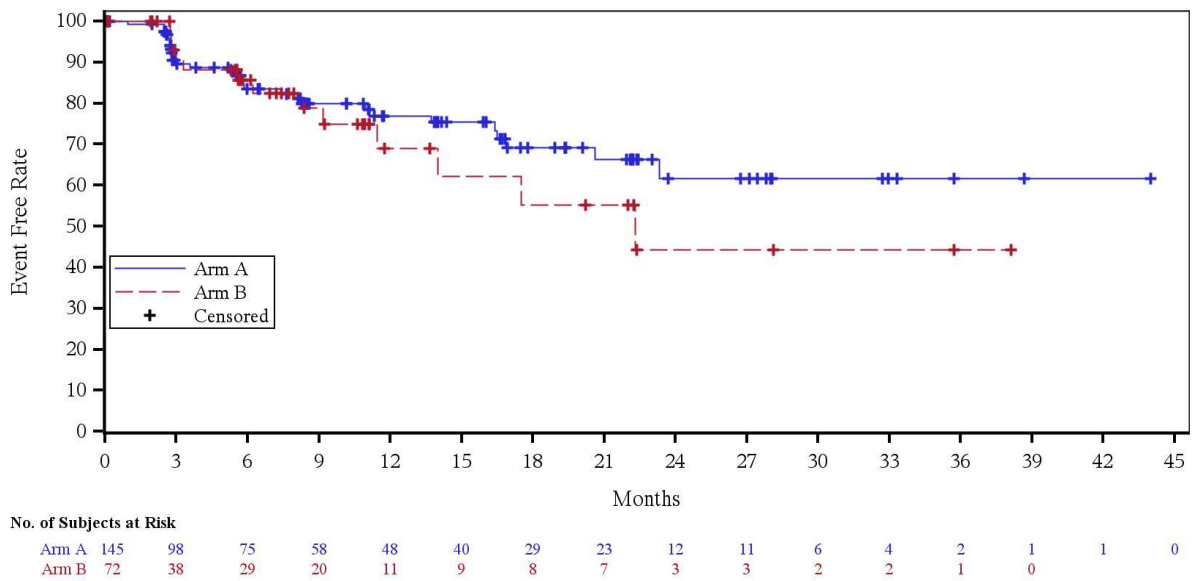


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskala Obstipation) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)



Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

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

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

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n/N ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n/N ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
Fatigue	128/145	28,6 (21,86)	1,9 (2,20)	53/72	26,2 (20,45)	-2,2 (1,38)	-4,0 [-9,0; 1,0] 0,1129	-0,23 [-0,50; 0,05]
Übelkeit und Erbrechen	128/145	3,6 (8,86)	2,8 (1,13)	53/72	1,9 (7,78)	0,1 (0,71)	-2,7 [-5,2; -0,1] 0,0389	-0,28 [-0,55; -0,02]
Schmerzen	127/145	16,4 (22,81)	0,0 (2,19)	53/72	16,4 (22,76)	-1,5 (1,39)	-1,5 [-6,5; 3,4] 0,5424	-0,08 [-0,34; 0,18]
Appetitverlust	128/145	10,2 (20,30)	5,3 (2,24)	53/72	10,7 (18,23)	2,8 (1,42)	-2,5 [-7,6; 2,6] 0,3359	-0,13 [-0,40; 0,14]
Diarrhö	127/145	7,1 (15,50)	1,4 (1,98)	53/72	8,2 (17,18)	1,8 (1,25)	0,4 [-4,1; 4,8] 0,8731	0,02 [-0,23; 0,28]
Dyspnoe	127/145	16,5 (24,44)	0,2 (2,26)	53/72	18,9 (24,03)	0,0 (1,43)	-0,2 [-5,3; 4,9] 0,9483	-0,01 [-0,27; 0,25]
Schlaflosigkeit	127/145	23,1 (25,72)	-1,4 (2,46)	52/72	28,8 (32,36)	-1,4 (1,54)	0,0 [-5,6; 5,5] 0,9932	0,00 [-0,25; 0,25]
Obstipation	127/145	8,4 (17,30)	0,3 (1,83)	53/72	6,3 (18,56)	-0,9 (1,15)	-1,2 [-5,3; 2,9] 0,5725	-0,07 [-0,32; 0,18]
Finanzielle Schwierigkeiten	127/145	14,7 (25,08)	-0,8 (2,64)	53/72	19,5 (26,50)	-3,0 (1,67)	-2,2 [-8,3; 3,8] 0,4643	-0,11 [-0,39; 0,18]

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

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n/N ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n/N ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
<p>Datenschnitt: 25.06.2022</p> <p>a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite</p> <p>b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline</p> <p>c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.</p> <p>d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.</p> <p>e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (30)</p>								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-35 zeigt sich, dass für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 keine klinisch relevanten Unterschiede in den Veränderungen im Vergleich zur Baseline vorlagen.

Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf findet sich in Anhang 4-G.

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

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

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

4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

Studie	Operationalisierung
ROSEWOOD	<p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, welches zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Die Funktionsskalen sowie das Item zum allgemeinen Gesundheitszustand werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die 4 Punkteskala (eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel)) wird für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte zur Baseline sowie alle zwölf Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 für 24 Monate, dann alle 24 Wochen für 24 Monate und anschließend jährlich bis zur Krankheitsprogression. Nach bestätigter Krankheitsprogression traten Patienten in die Langzeitnachbeobachtung ein, in der die Erhebung alle zwölf Wochen bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, Tod oder Lost-to-Follow-Up erfolgte.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis des ITT Analysis Sets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Gesamtzahl von noch in der Studie verbliebenen Patienten.</p> <p><i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte):</i> Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline:</i> Die mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mittels MMRM-Modell berechnet. Ergebnisse von Visiten mit mindestens 20 Patienten wurden in das Modell aufgenommen, und wiederholte Messungen auf Patientenebene mit einer zusammengesetzten symmetrischen Kovarianzstruktur durchgeführt, um Konvergenzprobleme zu vermeiden. Darüber hinaus erfolgte eine grafische und tabellarische Darstellung der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf (Anhang 4-G).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten in der Studie zur jeweiligen Woche (N)		Rücklaufquote ^a n (%)	
	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab
Baseline	145	72	141 (97,2)	66 (91,7)
Woche 12	119	47	114 (95,8)	46 (97,9)
Woche 24	98	43	97 (99,0)	39 (90,7)
Woche 36	80	36	78 (97,5)	33 (91,7)
Woche 48	71	24	67 (94,4)	20 (83,3)
Woche 60	56	23	54 (96,4)	17 (73,9)
Woche 72	47	13	45 (95,7)	10 (76,9)
Woche 84	40	12	36 (90,0)	10 (83,3)
Woche 96	33	14	28 (84,8)	6 (42,9)
Woche 120	21	6	15 (71,4)	4 (66,7)
Woche 144	9	2	9 (100,0)	0 (0,0)
Woche 168	2	0	1 (50,0)	0 (0,0)
Woche 192	1	0	1 (100,0)	0 (0,0)

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

Die Rücklaufquoten zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) sind Tabelle 4-38 zu entnehmen. Analog zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 lagen die Rücklaufquoten zu zum allgemeinen Gesundheitszustand und den Funktionsskalen im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm bis Woche 84 über 90 %. Im Obinutuzumab-Behandlungsarm belief sich die Rücklaufquote bis Woche 84 hinweg konstant über 73 %. Ab Woche 144 fiel die Rücklaufquote im Obinutuzumab-Arm auf 0 %, da keine Patienten zum Datenschnitt 25.06.2022 bis zu diesem Zeitpunkt beobachtet wurden.

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

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand	51/145 (35,2)	17,1 [11,1; NE]	19/72 (26,4)	13,9 [8,0; NE]	0,84 [0,49; 1,43] 0,5174
Physische Funktion	40/145 (27,6)	NE [16,9; NE]	21/72 (29,2)	11,1 [5,8; NE]	0,62 [0,37; 1,06] 0,0774
Rollenfunktion	60/145 (41,4)	13,8 [10,4; 16,9]	27/72 (37,5)	8,7 [5,6; 14,5]	0,67 [0,42; 1,06] 0,0837
Kognitive Funktion	56/145 (38,6)	11,2 [8,4; 23,3]	26/72 (36,1)	6,1 [3,7; NE]	0,626 [0,392; 0,998] 0,0472
Emotionale Funktion	40/145 (27,6)	27,1 [14,3; NE]	13/72 (18,1)	NE [11,8; NE]	1,07 [0,57; 2,01] 0,8311
Soziale Funktion	48/145 (33,1)	19,4 [11,3; NE]	23/72 (31,9)	10,4 [5,7; NE]	0,67 [0,41; 1,11] 0,1154

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm

b: Der Median wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

c: Das HR und 95 %-KI wurden mit Hilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.

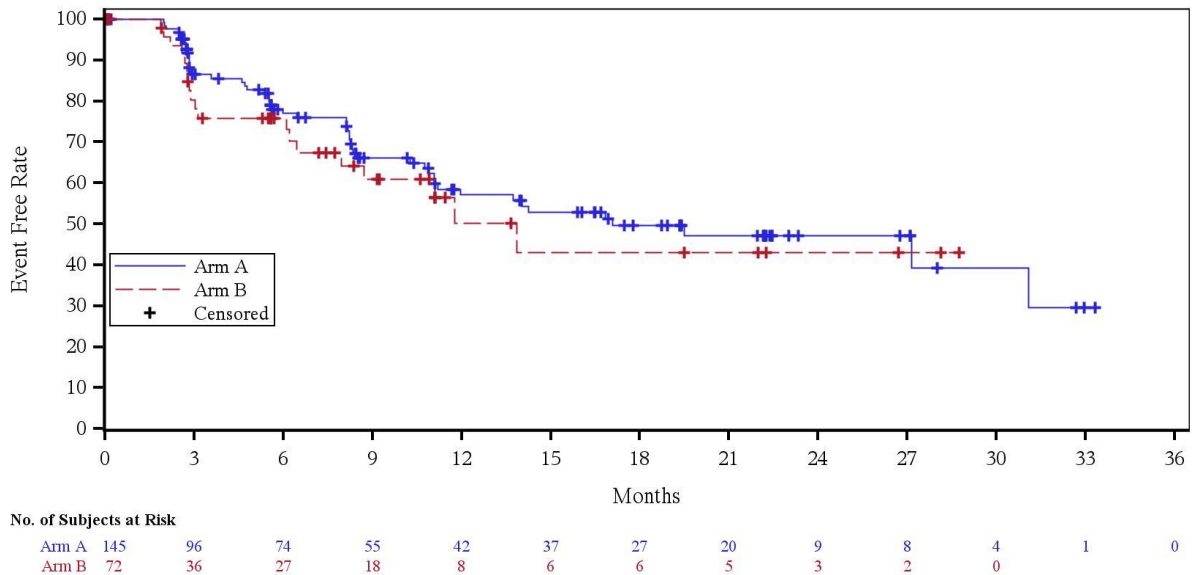
d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

Zum Datenschnitt vom 25.06.2022 zeigten die Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) für die Funktionsskala kognitive Funktion (Zanubrutinib + Obinutuzumab: 38,6 % vs. Obinutuzumab: 36,1 %) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab auf (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,392; 0,998]; p = 0,0472). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) für die kognitive Funktion lag im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 11,2 Monaten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 6,1 Monaten (Tabelle 4-39).

Bei den weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion) und dem allgemeinen Gesundheitszustand waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu verzeichnen.

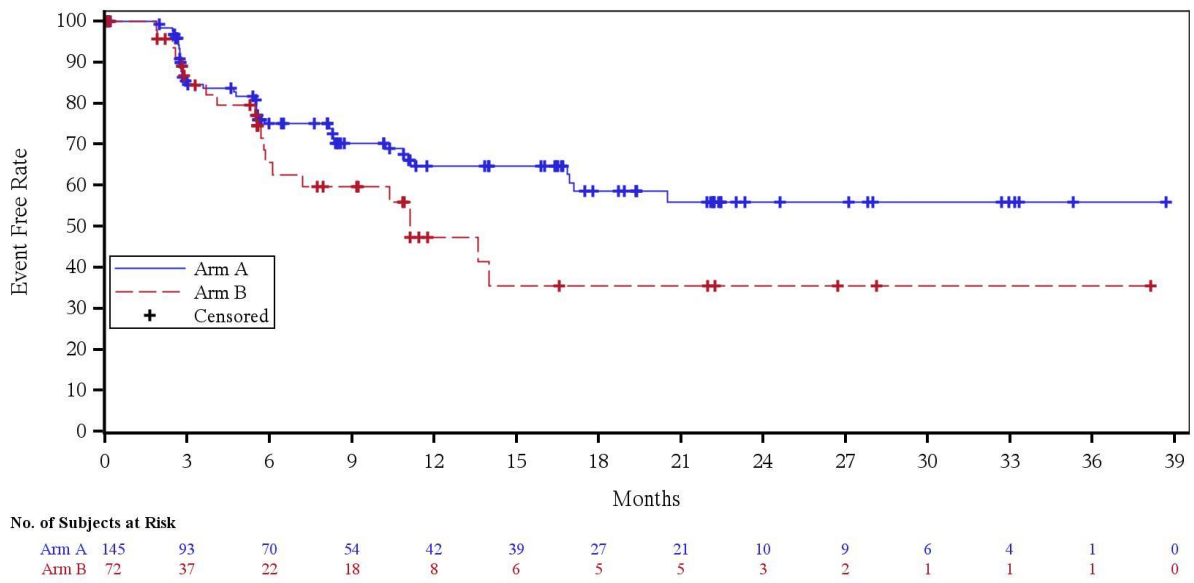


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

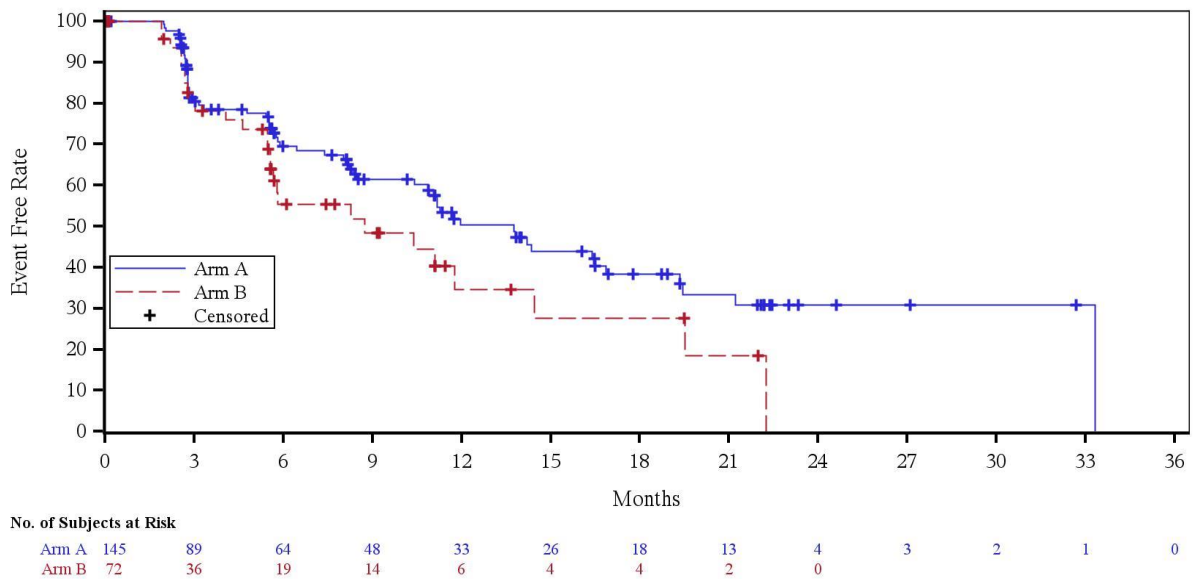


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskala Physische Funktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

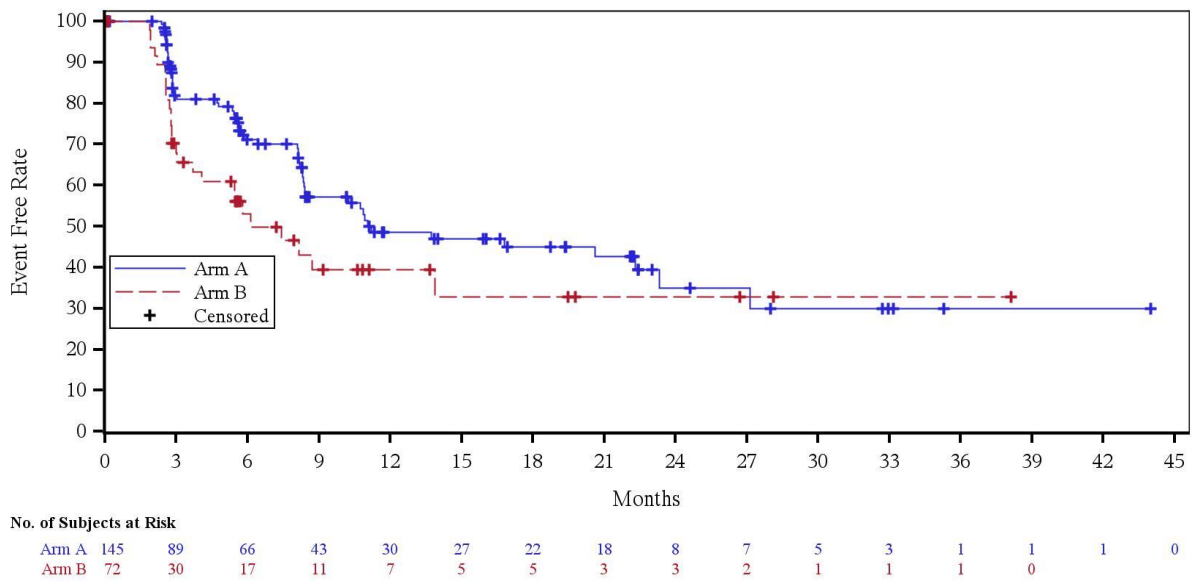


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskala Rollenfunktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

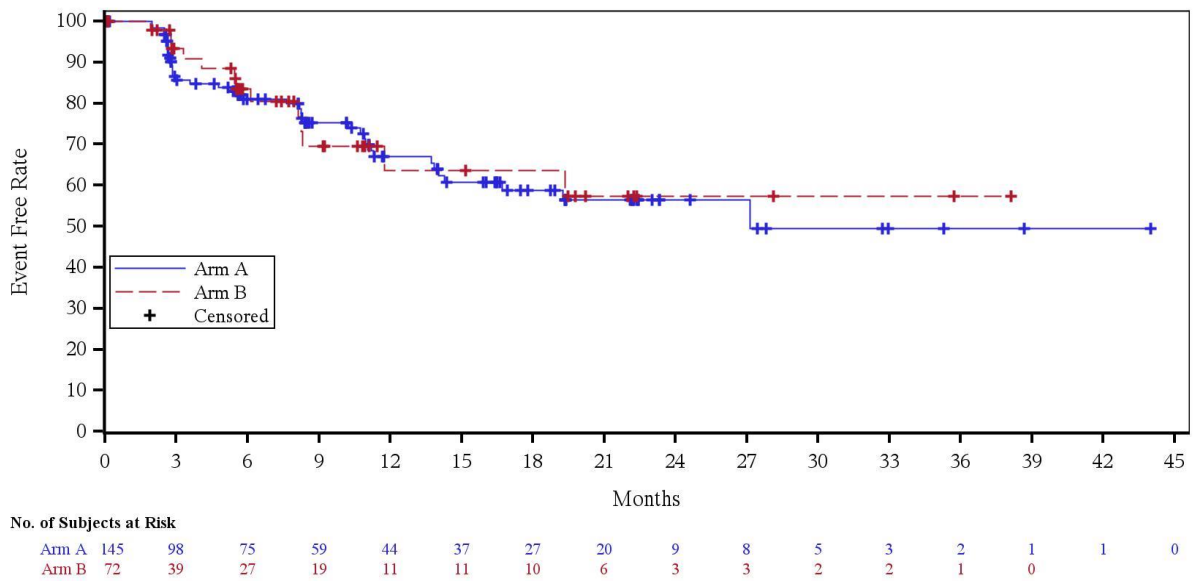


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskala Kognitive Funktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

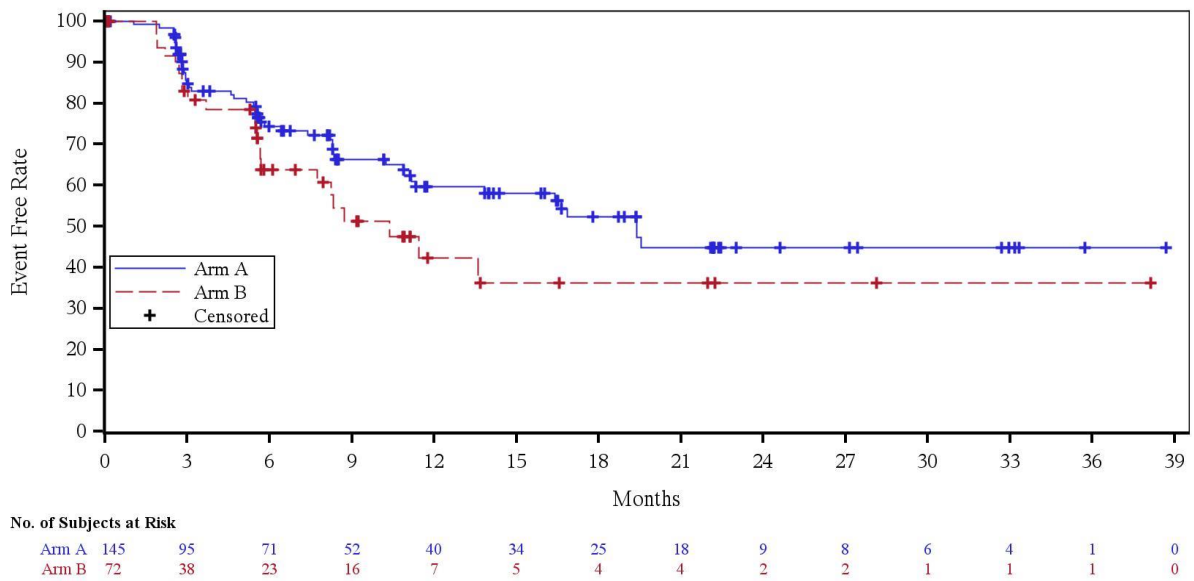


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskala Emotionale Funktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)



Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskala Soziale Funktion) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n/N ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n/N ^a	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
Allgemeiner Gesundheitszustand	128/145	70,6 (20,94)	1,4 (1,79)	53/72	72,0 (16,10)	3,5 (11,13)	2,1 [-1,9; 6,2] 0,3065	0,14 [-0,13; 0,41]
Physische Funktion	128/145	84,0 (16,81)	-2,1 (1,71)	53/72	82,2 (17,38)	-0,6 (1,08)	1,5 [-2,4; 5,4] 0,4489	0,11 [-0,18; 0,40]
Rollenfunktion	127/145	81,2 (24,31)	-2,1 (2,35)	53/72	82,4 (26,23)	1,3 (1,48)	3,4 [-1,9; 8,7] 0,2166	0,17 [-0,10; 0,44]
Kognitive Funktion	128/145	88,2 (16,49)	-4,6 (2,0)	53/72	83,3 (19,06)	-0,5 (1,27)	4,1 [-0,5; 8,7] 0,0805	0,26 [-0,03; 0,55]
Emotionale Funktion	128/145	81,6 (18,37)	0,3 (1,88)	53/72	81,8 (16,83)	1,3 (1,19)	1,1 [-3,2; 5,3] 0,6283	0,07 [-0,21; 0,35]
Soziale Funktion	128/145	81,6 (23,74)	-0,5 (2,32)	53/72	83,0 (22,29)	2,4 (1,46)	2,9 [-2,4; 8,2] 0,2804	0,15 [-0,12; 0,43]

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite

b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline

c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm. Eine positive Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine positive Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-40 zeigte sich, dass für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie für den allgemeinen Gesundheitszustand keine klinisch relevanten Veränderungen vorliegen.

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

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

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

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

4.3.1.3.7 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
ROSEWOOD	<p><u>Definition:</u> Ein UE ist definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), Symptoms oder Krankheit (neu oder verschlechtert), welches zeitlich mit der Anwendung der Studienmedikation zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht oder nicht.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung von UE erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt während der gesamten Behandlungsdauer bis 30 Tage nach der letzten Dosis von Zanubrutinib und 90 Tage nach der letzten Dosis von Obinutuzumab. Die Kodierung der UE wurde entsprechend MedDRA (Version 18.1 oder höher) und CTCAE Version 4.03 durchgeführt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysepopulation umfasst das SAS.</p> <p><u>Analysemethode:</u> UE, welche bei einem Patienten mehrfach aufgetreten sind, wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad nach CTCAE Version 4.03 innerhalb einer SOC und eines PT gezählt. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test. Der Median (in Monaten) wurde nach Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven (Anhang 4-G).</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden unverblindet durch den Prüfarzt erhoben. Die Analysen erfolgten anhand des SAS. Das SAS umfasst alle Patienten, die eine beliebige Dosis der Studienmedikationen erhalten haben. Die Patienten wurden in den jeweiligen Behandlungsarm eingeschlossen, die der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation entspricht.

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

Darüber hinaus sind einzelne unerwünschte Ereignisse, die anhand valider, akzeptierter und klinisch objektiver Kriterien erhoben wurden, als niedrig verzerrt zu betrachten. Zu diesen UE zählt z. B. das Tumorlysesyndrom welche sich u.a. als Fieber, Schüttelfrost und Hypoxie manifestieren kann.

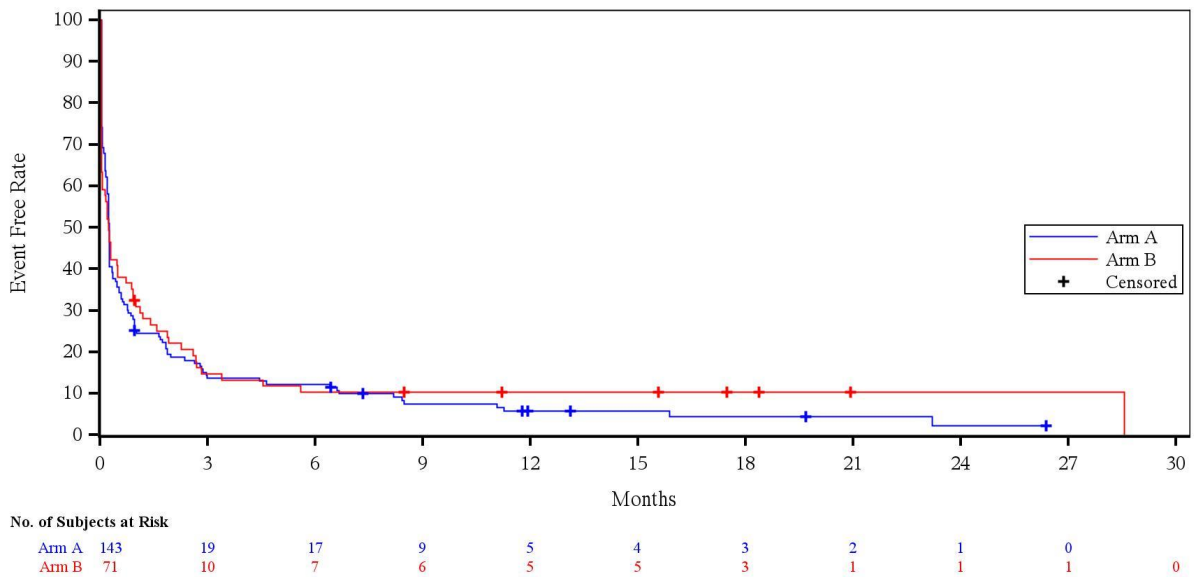
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.7.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
UE	135/143 (94,4)	0,3 [0,2; 0,3]	64/71 (90,1)	0,2 [0,1; 0,5]	1,07 [0,79; 1,44] 0,5930
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	90/143 (62,9)	7,8 [4,6; 13,2]	34/71 (47,9)	13,6 [4,0; NE]	1,34 [0,90; 1,99] 0,1456
SUE	58/143 (40,6)	23,3 [16,2; NE]	22/71 (31,0)	NE [21,4; NE]	1,23 [0,75; 2,01] 0,4073
Therapieabbrüche aufgrund von UE	21/143 (14,7)	NE [31,3; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	1,26 [0,56; 2,84] 0,5806
UE, die zum Tod führten	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	0,83 [0,32; 2,10] 0,6851
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

In Tabelle 4-43 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zum Datenschnitt vom 25.06.2022 dargestellt. Für UE (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,79; 1,44]; $p = 0,5930$), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 1,34 [0,90; 1,99]; $p = 0,1456$), SUE (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,75; 2,01]; $p = 0,4073$), Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 1,26 [0,56; 2,84]; $p = 0,5806$) sowie UE, die zum Tod führten (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,32; 2,10]; $p = 0,6851$), konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen verzeichnet werden.

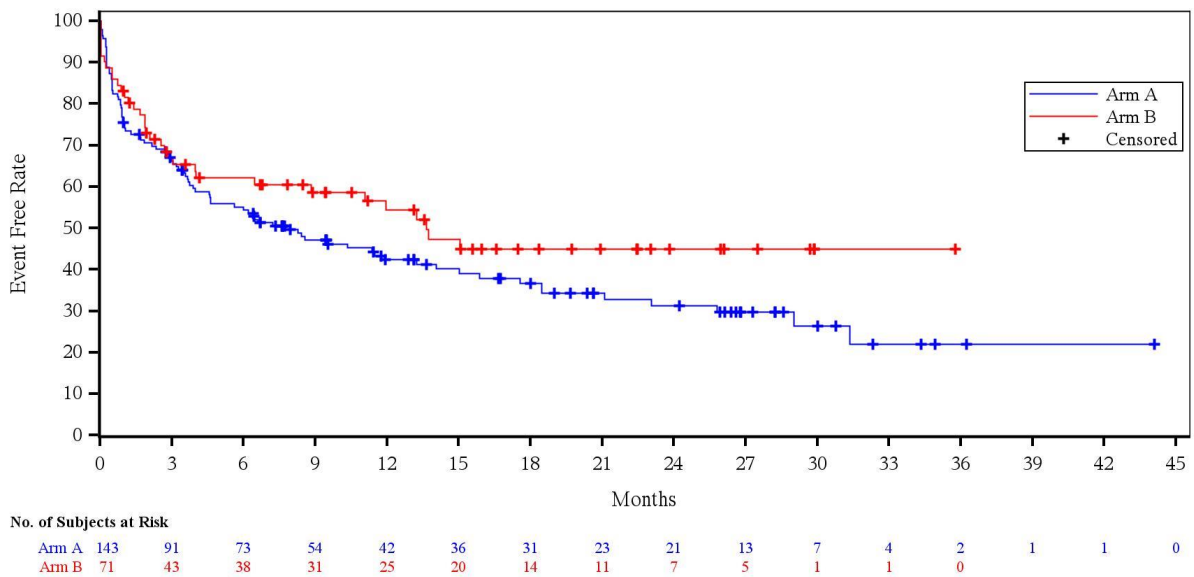


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

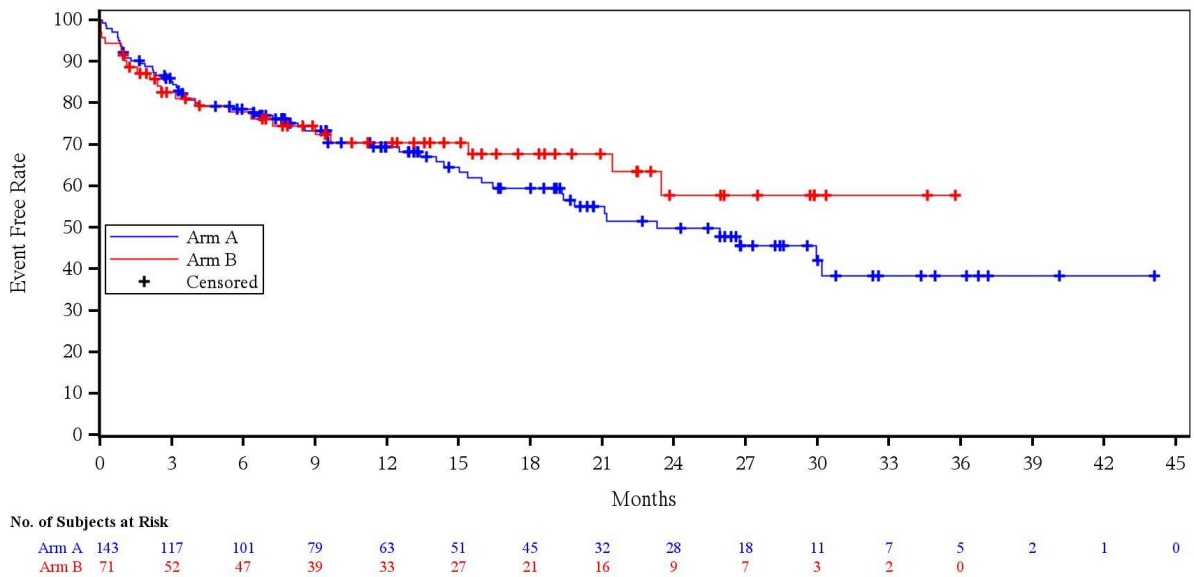


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

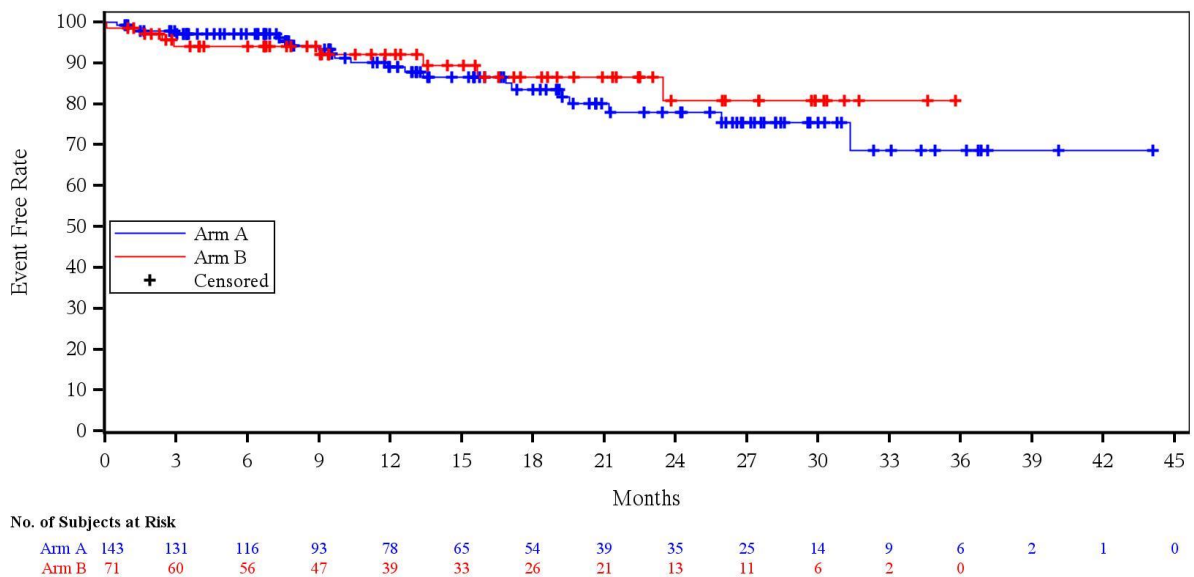


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

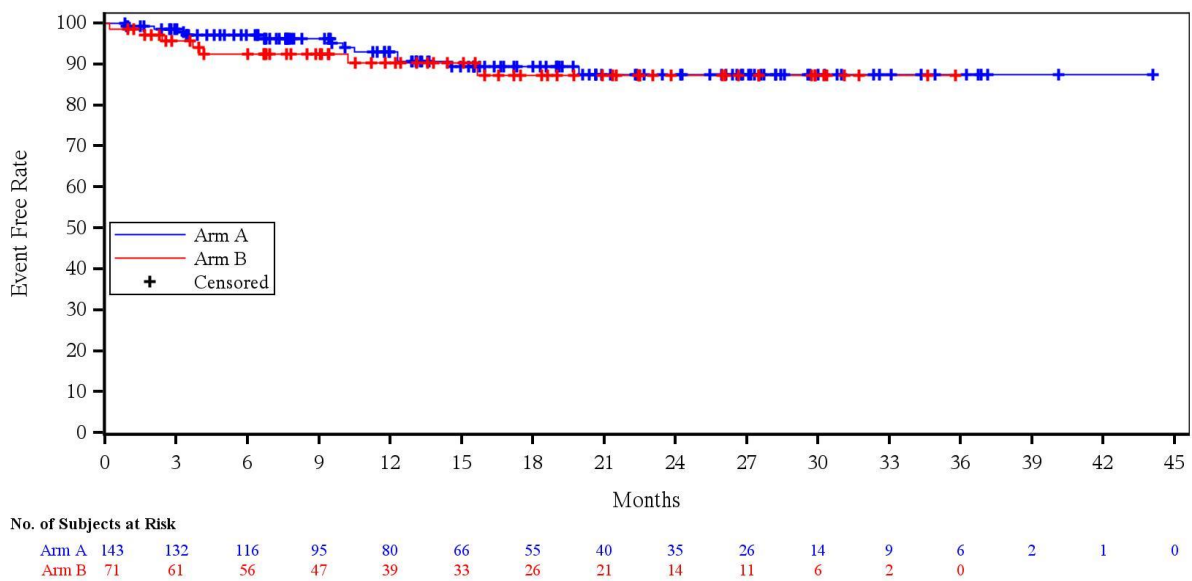


Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)



Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

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

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

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

4.3.1.3.7.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54/143 (37,8)	NE [19,9; NE]	20/71 (28,2)	NE [19,9; NE]	1,42 [0,85; 2,37] 0,1839
<i>Anämie</i>	16/143 (11,2)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	1,10 [0,45; 2,68] 0,8267
<i>Neutropenie</i>	19/143 (13,3)	NE [31,3; NE]	12/71 (16,9)	NE [NE; NE]	0,74 [0,36; 1,52] 0,4078
<i>Thrombozytopenie</i>	28/143 (19,6)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	2,13 [0,93; 4,87] 0,0678
Herzerkrankungen	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	0,80 [0,31; 2,03] 0,6343
Augenerkrankungen	10/143 (7,0)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [27,9; NE]	0,68 [0,26; 1,79] 0,4355
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	66/143 (46,2)	16,8 [8,2; NE]	30/71 (42,3)	NE [7,6; NE]	1,14 [0,74; 1,75] 0,5496
<i>Abdominalschmerz</i>	11/143 (7,7)	NE [NE; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	0,66 [0,26; 1,63] 0,3629
<i>Obstipation</i>	19/143 (13,3)	NE [NE; NE]	6/71 (8,5)	NE [NE; NE]	1,59 [0,64; 3,99] 0,3160
<i>Diarrhöe</i>	26/143 (18,2)	NE [30,1; NE]	12/71 (16,9)	NE [NE; NE]	1,05 [0,53; 2,07] 0,8959
<i>Übelkeit</i>	13/143 (9,1)	NE [NE; NE]	10/71 (14,1)	NE [NE; NE]	0,63 [0,27; 1,43] 0,2606

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58/143 (40,6)	31,3 [23,2; NE]	33/71 (46,5)	17,7 [2,7; NE]	0,73 [0,47; 1,12] 0,1445
<i>Asthenie</i>	17/143 (11,9)	NE [33,9; NE]	6/71 (8,5)	NE [NE; NE]	1,29 [0,51; 3,31] 0,5891
<i>Ermüdung</i>	22/143 (15,4)	NE [NE; NE]	10/71 (14,1)	NE [NE; NE]	1,05 [0,50; 2,21] 0,9039
<i>Fieber</i>	19/143 (13,3)	NE [NE; NE]	14/71 (19,7)	NE [NE; NE]	0,61 [0,31; 1,21] 0,1569
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79/143 (55,2)	13,2 [8,5; 19,2]	29/71 (40,8)	28,6 [9,0; NE]	1,30 [0,85; 1,99] 0,2257
<i>COVID-19</i>	14/143 (9,8)	NE [31,1; NE]	7/71 (9,9)	NE [28,6; NE]	0,91 [0,37; 2,26] 0,8395
<i>Nasopharyngitis</i>	11/143 (7,7)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	2,74 [0,61; 12,35] 0,1721
<i>Pneumonie</i>	17/143 (11,9)	NE [NE; NE]	5/71 (7,0)	NE [NE; NE]	1,68 [0,62; 4,54] 0,3053
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	10/143 (7,0)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	1,22 [0,38; 3,89] 0,7370
<i>Harnwegsinfektion</i>	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	1,44 [0,46; 4,47] 0,5251
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29/143 (20,3)	NE [NE; NE]	13/71 (18,3)	NE [NE; NE]	1,07 [0,56; 2,07] 0,8172
<i>Kontusion</i>	11/143 (7,7)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	2,73 [0,60; 12,31] 0,1736
Untersuchungen	51/143 (35,7)	NE [23,0; NE]	20/71 (28,2)	NE [NE; NE]	1,28 [0,77; 2,15] 0,3424
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	23/143 (16,1)	NE [NE; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	1,44 [0,64; 3,21] 0,3753

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

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	25/143 (17,5)	NE [NE; NE]	10/71 (14,1)	NE [NE; NE]	1,22 [0,59; 2,55] 0,5942
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	14/143 (9,8)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	1,81 [0,60; 5,51] 0,2878
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36/143 (25,2)	NE [NE; NE]	20/71 (28,2)	NE [NE; NE]	0,82 [0,48; 1,42] 0,4887
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	44/143 (30,8)	34,3 [22,6; NE]	22/71 (31,0)	NE [13,9; NE]	0,88 [0,53; 1,48] 0,6392
<i>Rückenschmerzen</i>	15/143 (10,5)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	1,84 [0,61; 5,54] 0,2715
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20/143 (14,0)	NE [30,5; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	2,44 [0,83; 7,15] 0,0921
Erkrankungen des Nervensystems	33/143 (23,1)	NE [NE; NE]	17/71 (23,9)	NE [NE; NE]	0,85 [0,47; 1,53] 0,5997
Psychiatrische Erkrankungen	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	5/71 (7,0)	NE [NE; NE]	1,15 [0,41; 3,28] 0,7862
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	5/71 (7,0)	NE [NE; NE]	1,13 [0,40; 3,21] 0,8166
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43/143 (30,1)	NE [25,8; NE]	22/71 (31,0)	NE [21,4; NE]	0,97 [0,58; 1,62] 0,8989
<i>Husten</i>	18/143 (12,6)	NE [NE; NE]	9/71 (12,7)	NE [NE; NE]	0,98 [0,44; 2,19] 0,9696
<i>Dyspnoe</i>	16/143 (11,2)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,46; 2,79] 0,8179
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	45/143 (31,5)	NE [28,1; NE]	18/71 (25,4)	NE [NE; NE]	1,25 [0,71; 2,15] 0,4257

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
<i>Pruritus</i>	10/143 (7,0)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	0,68 [0,26; 1,78] 0,4250
Gefäßerkrankungen	16/143 (11,2)	NE [NE; NE]	10/71 (14,1)	NE [NE; NE]	0,77 [0,35; 1,69] 0,5118

Datenschnitt: 25.06.2022

a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm

b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.

c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nichtstratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.

d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (30)

Für alle in Tabelle 4-44 gezeigten UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT ergaben sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32/143 (22,4)	NE [31,3; NE]	14/71 (19,7)	NE [NE; NE]	1,11 [0,59; 2,08] 0,7493
<i>Anämie</i>	7/143 (4,9)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	0,83 [0,24; 2,84] 0,7663
<i>Neutropenie</i>	16/143 (11,2)	NE [NE; NE]	10/71 (14,1)	NE [NE; NE]	0,74 [0,34; 1,64] 0,4560
<i>Thrombozytopenie</i>	13/143 (9,1)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	6,56 [0,86; 50,14] 0,0364
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10/143 (7,0)	NE [NE; NE]	3/71 (4,2)	NE [NE; NE]	1,65 [0,46; 6,01] 0,4398
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39/143 (27,3)	NE [21,2; NE]	10/71 (14,1)	NE [NE; NE]	1,90 [0,95; 3,81] 0,0653
<i>COVID-19</i>	8/143 (5,6)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	1,88 [0,40; 8,88] 0,4159
<i>Pneumonie</i>	14/143 (9,8)	NE [NE; NE]	3/71 (4,2)	NE [NE; NE]	2,24 [0,64; 7,81] 0,1923
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4/143 (2,8)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	0,48 [0,12; 1,92] 0,2902
Untersuchungen	27/143 (18,9)	NE [NE; NE]	12/71 (16,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,56; 2,19] 0,7673
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	19/143 (13,3)	NE [NE; NE]	6/71 (8,5)	NE [NE; NE]	1,57 [0,63; 3,92] 0,3336
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	10/143 (7,9)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	1,23 [0,38; 3,91] 0,7278

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4/143 (2,8)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	0,48 [0,12; 1,93] 0,2920
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11/143 (7,7)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	5,26 [0,68; 40,78] 0,0752
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9/143 (6,3)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [30,4; NE]	1,07 [0,33; 3,49] 0,9056
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt. c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)					

In der Auswertung der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) trat für folgenden PT ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab auf, der aber nicht klinisch relevant ist (Tabelle 4-45):

- PT Thrombozytopenie
(Zanubrutinib + Obinutuzumab: 9,1 % vs. Obinutuzumab: 1,4 %)
HR [95 %-KI]: 6,56 [0,86; 50,14]; p = 0,0364

Für alle weiteren in Tabelle 4-45 gelisteten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ergaben sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6/143 (4,2)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	0,71 [0,20; 2,51] 0,5915
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7/143 (4,9)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	0,83 [0,24; 2,84] 0,7659
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36/143 (25,2)	NE [26,7; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	2,17 [1,01; 4,68] 0,0418
<i>COVID-19</i>	8/143 (5,6)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	1,87 [0,40; 8,80] 0,4229
<i>Pneumonie</i>	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	2,90 [0,65; 12,96] 0,1445
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8/143 (5,6)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,66 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,0542
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

In der Auswertung der SUE trat für die Ereigniszeitanalyse zu folgender SOC ein statistisch signifikanter zuungunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab auf (Tabelle 4-46):

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
(Zanubrutinib + Obinutuzumab: 25,2 % vs. Obinutuzumab: 11,3 %)
HR [95 %-KI]: 2,17 [1,01; 4,68]; p = 0,0418

Für alle weiteren in Tabelle 4-46 gelisteten SUE nach SOC und PT ergaben sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

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

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

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

4.3.1.3.7.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**4.3.1.3.7.5.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad)**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad) nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Anämie	16/143 (11,2)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	1,10 [0,45; 2,68] 0,8267
Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern	4/143 (2,8)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	1,94 [0,22; 17,37] 0,5456
Blutungen	40/143 (28,0)	NE [32,9; NE]	9/71 (12,7)	NE [NE; NE]	2,39 [1,16; 4,93] 0,0148
Schwere Blutungen	2/142 (1,4)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0,48 [0,07; 3,40] 0,4523
Bluthochdruck	6/143 (4,2)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	0,73 [0,21; 2,60] 0,6281
Infektionen	79/143 (55,2)	13,2 [8,5; 19,2]	29/71 (40,8)	28,6 [9,0; NE]	1,30 [0,85; 1,99] 0,2257
Opportunistische Infektionen	4/143 (2,8)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,66 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,1735
Neutropenie	43/143 (30,1)	NE [31,1; NE]	20/71 (28,2)	NE [17,3; NE]	1,05 [0,62; 1,79] 0,8580
Sekundärer Primärtumor	9/143 (6,3)	NE [NE; NE]	3/71 (4,2)	NE [NE; NE]	1,46 [0,39; 5,38] 0,5709
Hautkrebs	5/143 (3,5)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	1,22 [0,24; 6,31] 0,8090
Thrombozytopenie	51/143 (35,7)	NE [NE; NE]	17/71 (23,9)	NE [NE; NE]	1,60 [0,93; 2,78] 0,0926
Tumorlysesyndrom	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,1558

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

In der Auswertung der UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad trat ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab auf:

- Blutungen
Zanubrutinib + Obinutuzumab: 28,0 % vs. Obinutuzumab: 12,7 %)
HR [95 %-KI]: 2,39 [1,16; 4,93]; p = 0,0148

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

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

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

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

4.3.1.3.7.5.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Anämie	7/143 (4,9)	NE [NE; NE]	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	0,83 [0,24; 2,84] 0,7663
Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern	2/143 (1,4)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,70 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,3247
Blutungen	2/143 (1,4)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0,96 [0,09; 10,57] 0,9729
Schwere Blutungen	2/143 (1,4)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0,96 [0,09; 10,57] 0,9729
Bluthochdruck	1/143 (0,7)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0,47 [0,03; 7,55] 0,5866
Infektionen	39/143 (27,3)	NE [21,2; NE]	10/71 (14,1)	NE [NE; NE]	1,90 [0,95; 3,81] 0,0653
Opportunistische Infektionen	2/143 (1,4)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,61 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,3516
Neutropenie	36/143 (25,2)	NE [31,3; NE]	16/71 (22,5)	NE [17,3; NE]	1,08 [0,60; 1,94] 0,8075
Sekundärer Primärtumor	5/143 (3,5)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,69 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,1229
Hautkrebs	1/143 (0,7)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,73 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,4811
Thrombozytopenie	22/143 (15,4)	NE [NE; NE]	5/71 (7,0)	NE [NE; NE]	2,22 [0,84; 5,88] 0,0962
Tumorlysesyndrom	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,1558

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

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

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

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

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

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

4.3.1.3.7.5.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwerwiegend)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Anämie	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,1464
Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern	2/143 (1,4)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0,97 [0,09; 10,66] 0,9780
Blutungen	1/143 (0,7)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0,24 [0,02; 2,64] 0,2046
Schwere Blutungen	1/143 (0,7)	NE [NE; NE]	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0,24 [0,02; 2,64] 0,2046
Bluthochdruck	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Infektionen	36/143 (25,2)	NE [26,7; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	2,17 [1,01; 4,68] 0,0418
Opportunistische Infektionen	2/143 (1,4)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,61 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,3516
Neutropenie	1/143 (0,7)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,70 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,4876
Sekundärer Primärtumor	3/143 (2,1)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,66 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,2383
Hautkrebs	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Thrombozytopenie	2/143 (1,4)	NE [NE; NE]	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1,72 x 10 ⁷ [0,00; NE] 0,3199
Tumorlysesyndrom	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,1558

ROSEWOOD	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/ Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und 95 %-KI wurden mithilfe eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.					
d: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

Auf Basis der Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt SUE von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Obinutuzumab-Monotherapie (Tabelle 4-49).

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

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

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

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

4.3.1.3.7.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab
	n/N^a (%)	n/N^a (%)
Therapieabbrüche aufgrund von UE (gesamt)	23 (16,1)	8 (11,3)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (8,4)	5 (7,0)
<i>PT COVID-19</i>	4 (2,8)	1 (1,4)
<i>PT Pneumonie</i>	4 (2,8)	1 (1,4)
<i>PT COVID-19 Pneumonie</i>	2 (1,4)	1 (1,4)
<i>PT Arthritis bakteriell</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Medizinproduktbedingte Sepsis</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Herpes zoster</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Infektion</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Osteomyelitis</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Zellulitis</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
<i>PT Hepatitis E</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (2,8)	0 (0,0)
<i>PT Myelodysplastisches Syndrom</i>	2 (1,4)	0 (0,0)
<i>PT Akute myeloische Leukämie</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Brustkrebs</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
SOC Untersuchungen	3 (2,1)	0 (0,0)
<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	2 (1,4)	0 (0,0)
<i>PT positiver SARS-CoV Test</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (2,1)	1 (1,4)
<i>PT Dyspnoe</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Pneumothorax</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Respiratorische Insuffizienz</i>	1 (0,7)	1 (1,4)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Morbus Parkinson</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>PT Vollendeter Suizid</i>	1 (0,7)	0 (0,0)

ROSEWOOD SOC PT	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	2 (2,8)
PT Anämie	0 (0,0)	1 (1,4)
PT Neutropenie	0 (0,0)	1 (1,4)
SOC Herzerkrankungen	0 (0,0)	2 (2,8)
PT Herzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (1,4)
PT Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (1,4)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (1,4)
PT Anaphylaktische Reaktion	0 (0,0)	1 (1,4)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (1,4)
PT Tumorlysesyndrom	0 (0,0)	1 (1,4)
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (9)		

In der Studie ROSEWOOD traten Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 16,1 % der Patienten unter der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab und bei 11,3 % der Patienten unter der Behandlung mit Obinutuzumab auf. Diese waren hauptsächlich auf die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zurückzuführen (Zanubrutinib + Obinutuzumab: 8,4 % vs. Obinutuzumab: 7,0 %).

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

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

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

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi ≥ 7 vs. LDi < 7 cm)
OS										
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS										
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR										
ROSEWOOD	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●
EQ 5D VAS										
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)										
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)										
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse										
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.										

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

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

Endpunkt Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
OS									
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS									
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR									
ROSEWOOD	●	●	●	●	○	●	●	●	●
EQ 5D VAS									
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)									
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)									
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse									
ROSEWOOD	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

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

Es wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 nur dann eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wenn die jeweilige Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Daten und Ereigniszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (11).

Der Interaktions-p-Wert für Ereigniszeitanalysen wurde berechnet mithilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach Subgruppe mit Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable. Für binäre Analysen basiert der Interaktions-p-Wert auf dem Breslow-Day-Test um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen. Die Berechnung des Interaktions-p-Wert für MMRM-Analysen erfolgte mithilfe eines Modells mit fixen Effekten Behandlungsarm, Visite, Subgruppe und Subgruppe-zu-Visite- und Behandlung-zu-Subgruppe-Interaktion zusammen mit dem Wert zur Baseline als Kovariate.

In der Studie ROSEWOOD waren Subgruppenanalysen nur für das Gesamtansprechen gemäß ICR als primären Endpunkt präspezifiziert. Es wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenkategorien herangezogen.

Es ist zu beachten, dass bei steigender Anzahl statistischer Tests zufällige, statistisch signifikante Effekte auftreten können. In dem vorliegenden Dossier wurden 54 Interaktionsanalysen mit jeweils 19 Subgruppen, also insgesamt 1.026 zu bewertende Einzeltests ($54 \cdot 19$), durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ kommt es für die vorliegenden 1.026 Analysen bei 51 Tests ($1.026 \cdot 0,05$) zu einem falsch positiven Ergebnis. In der klinischen Forschung ist dieses Problem der Multiplizität gut beschrieben (34). Daher haben die vorliegenden Subgruppenanalysen einen rein explorativen Charakter.

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

Tabelle 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ROSEWOOD (Tabelle 1/2)

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 7 vs. LDi ≥ 7 cm)
OS										
ROSEWOOD	0,7472	0,4723	0,9837	0,5258	0,1934	0,3260	0,8383	0,2764	0,6168	0,9507
PFS										
ROSEWOOD	0,9325	0,0423	0,7447	0,4569	0,4998	0,1928	0,3822	0,0573	0,1322	0,1840
ORR										
ROSEWOOD	0,4824	0,6751	0,1510	0,6799	0,8803	0,8208	0,6875	0,9728	0,0314	0,9818
EQ 5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)										
ROSEWOOD	0,2764	0,5757	0,2015	0,8634	0,9299	0,8821	0,2817	0,7969	0,3293	0,0311
EQ 5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline										
ROSEWOOD	0,8735	0,1785	n. b.	0,2886	0,7733	0,5751	0,6108	0,8673	0,6256	0,0001
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)										
Fatigue										
ROSEWOOD	0,1232	0,4376	0,2978	0,6076	0,6272	0,4269	0,0808	0,0030	0,6274	0,0599
Übelkeit und Erbrechen										
ROSEWOOD	0,0872	0,3667	0,1888	0,6681	0,9118	0,4444	0,3842	0,4154	0,9618	0,2482

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 7 vs. LDi ≥ 7 cm)
Schmerz										
ROSEWOOD	0,1566	0,4460	0,8898	0,2196	0,5285	0,1309	0,9917	0,8015	0,3720	0,1043
Appetitverlust										
ROSEWOOD	0,0108	0,5119	0,4659	0,9862	0,7514	0,4516	0,4549	0,4141	0,5187	0,6816
Diarrhö										
ROSEWOOD	0,0165	0,6626	0,8398	0,8949	0,6899	0,5592	0,5708	0,0875	0,8156	0,2289
Dyspnoe										
ROSEWOOD	0,9431	0,6686	0,7904	0,7631	0,8905	0,4493	0,3929	0,9176	0,9015	0,0416
Schlaflosigkeit										
ROSEWOOD	0,1686	0,7432	0,4697	0,7511	0,8644	0,2440	0,3074	0,5489	0,1299	0,0091
Obstipation										
ROSEWOOD	0,0716	0,6388	0,0579	0,9362	0,9753	0,7872	0,6650	0,5749	0,2791	0,6412
Finanzielle Schwierigkeiten										
ROSEWOOD	0,1756	0,2820	0,5544	0,1547	0,7948	0,1866	0,5150	0,8940	0,2127	0,2559
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline										
Fatigue										
ROSEWOOD	0,7956	0,6108	n. b.	0,5358	0,9231	0,8861	0,6860	0,0294	0,7181	0,0810

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 7 vs. LDi ≥ 7 cm)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>										
ROSEWOOD	0,2250	0,7537	n. b.	0,6272	0,6678	0,8071	0,7818	0,5940	0,8672	0,4018
<i>Schmerz</i>										
ROSEWOOD	0,0927	0,8371	n. b.	0,3638	0,1789	0,8241	0,9319	0,3565	0,6716	0,0614
<i>Appetitverlust</i>										
ROSEWOOD	0,0706	0,3177	n. b.	0,1103	0,0712	0,3168	0,3202	0,3322	0,3199	0,0964
<i>Diarrhö</i>										
ROSEWOOD	0,1406	0,9481	n. b.	0,7688	0,5891	0,9423	0,8467	0,4646	0,6699	0,0291
<i>Dyspnoe</i>										
ROSEWOOD	0,9413	0,2893	n. b.	0,6255	0,2398	0,7895	0,8338	0,6531	0,7852	0,0066
<i>Schlaflosigkeit</i>										
ROSEWOOD	0,0023	0,7018	n. b.	0,7624	0,4491	0,8355	0,7688	0,8771	0,1473	0,0131
<i>Obstipation</i>										
ROSEWOOD	0,0088	0,9414	n. b.	0,8246	n. a.	0,8127	0,3762	0,3637	0,9994	0,0360
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>										
ROSEWOOD	0,2183	0,3342	n. b.	0,7969	0,6205	0,4532	0,7689	0,7819	0,4176	0,6761

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

Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 7 vs. LDi ≥ 7 cm)
Studie										
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)										
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>										
ROSEWOOD	0,1282	0,9089	0,0122	0,9914	0,5709	0,6054	0,9845	0,2965	0,5662	0,0020
<i>Physische Funktion</i>										
ROSEWOOD	0,4039	0,7832	0,5305	0,3715	0,5225	0,5549	0,7887	0,4934	0,9337	0,1307
<i>Rollenfunktion</i>										
ROSEWOOD	0,3307	0,2335	0,8409	0,5213	0,5685	0,2839	0,7163	0,0562	0,4956	0,2735
<i>Kognitive Funktion</i>										
ROSEWOOD	0,3082	0,3496	0,1538	0,3874	0,9089	0,5541	0,1429	0,6304	0,6635	0,0493
<i>Emotionale Funktion</i>										
ROSEWOOD	0,4180	0,3562	0,1678	0,3204	0,7644	0,5152	0,8308	0,9151	0,4014	0,5521
<i>Soziale Funktion</i>										
ROSEWOOD	0,8087	0,7964	0,4879	0,4258	0,3147	0,8886	0,4589	0,4890	0,8883	0,2697

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 7 vs. LDi ≥ 7 cm)
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline										
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>										
ROSEWOOD	0,1397	0,7518	n. b.	0,6396	0,3572	0,5795	0,5439	0,1829	0,3946	0,0022
<i>Physische Funktion</i>										
ROSEWOOD	0,7140	0,9285	n. b.	0,5814	0,5372	0,5906	0,8194	0,8779	0,5119	0,0714
<i>Rollenfunktion</i>										
ROSEWOOD	0,1025	0,4662	n. b.	0,4583	0,4078	0,2078	0,9997	0,0185	0,3437	0,4644
<i>Kognitive Funktion</i>										
ROSEWOOD	0,4585	0,8913	n. b.	0,2972	0,9339	0,7799	0,3341	0,6046	0,0376	< 0,0001
<i>Emotionale Funktion</i>										
ROSEWOOD	0,4127	0,4672	n. b.	0,9175	0,7692	0,7060	0,4498	0,9734	0,7845	0,4677
<i>Soziale Funktion</i>										
ROSEWOOD	0,6186	0,6582	n. b.	0,8533	0,8532	0,4290	0,3519	0,3526	0,1311	0,0261

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

Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 7 vs. LDi ≥ 7 cm)
Studie										
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate										
<i>UE</i>										
ROSEWOOD	0,0160	0,2585	0,9331	0,8100	0,8649	0,3137	0,9289	0,5742	0,5275	0,5277
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>										
ROSEWOOD	0,0219	0,2049	0,5259	0,6494	0,6097	0,6123	0,8927	0,9716	0,4504	0,6164
<i>SUE</i>										
ROSEWOOD	0,3202	0,5643	0,3837	0,7973	0,7398	0,7803	0,6082	0,6965	0,5332	0,7065
<i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i>										
ROSEWOOD	0,5119	0,1188	0,5163	0,9887	0,8931	0,9195	0,9449	0,8316	0,8354	0,9893
<i>UE, die zum Tod führten</i>										
ROSEWOOD	0,8413	0,3271	0,9644	0,7398	0,6824	0,7155	0,8007	0,3859	0,9229	0,3051
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT										
<i>PT Thrombozytopenie</i>										
ROSEWOOD	n. a.	n. a.	0,9923	n. b.	1,0000	1,0000	n. a.	n. a.	0,9936	0,9936

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 7 vs. LDi ≥ 7 cm)
SUE nach SOC und PT										
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
ROSEWOOD	0,1834	0,9405	0,9064	0,9889	1,0000	0,7889	0,3990	0,6894	0,3577	0,7286
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)										
Anämie										
ROSEWOOD	0,2388	0,2152	0,3438	0,3428	0,6642	0,4043	0,8568	0,3557	0,3658	0,9909
Blutungen										
ROSEWOOD	0,3706	0,1848	0,8213	0,5485	0,8813	0,8778	0,0717	0,4001	0,7114	0,8667
Bluthochdruck										
ROSEWOOD	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektionen										
ROSEWOOD	0,7271	0,4648	0,7401	0,0817	0,1575	0,1016	0,4980	0,0868	0,2888	0,1648
Neutropenie										
ROSEWOOD	0,1774	0,8025	0,6161	0,7928	0,7432	0,5500	0,1484	0,3414	0,9545	0,5466
Sekundärer Primärtumor										
ROSEWOOD	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	n. a.	0,9931	0,2767	n. a.	n. a.	0,9928

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geografische Region (China vs. Nicht-China)	Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)	Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)	Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)	ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)	Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)	Bulky Disease (LDi < 7 vs. LDi ≥ 7 cm)
Thrombozytopenie										
ROSEWOOD	0,1262	0,3399	0,1630	0,3483	0,6456	0,2706	0,3986	0,8424	0,0991	0,3177
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwer, CTCAE-Grad ≥ 3)										
Anämie										
ROSEWOOD	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.
Infektionen										
ROSEWOOD	0,1618	0,9027	0,5328	0,9859	0,7940	0,8531	0,6926	0,4448	0,3964	0,4655
Neutropenie										
ROSEWOOD	0,1492	0,7453	0,6181	0,3854	0,6398	0,3582	0,0597	0,8690	0,7084	0,7991
Thrombozytopenie										
ROSEWOOD	0,3835	0,9899	0,2358	0,9909	0,8714	0,8476	0,5635	0,9251	0,9603	0,9914
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwerwiegend)										
Infektionen										
ROSEWOOD	0,1834	0,9405	0,9064	0,9889	1,0000	0,7889	0,3990	0,6894	0,3577	0,7286
Datenschnitt: 25.06.2022										
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.										
Quelle: (30)										

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

Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ROSEWOOD (Tabelle 2/2)

Endpunkt Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
OS									
ROSEWOOD	0,3219	0,3746	0,6830	0,9038	0,7103	0,9244	0,2999	0,5213	0,5068
PFS									
ROSEWOOD	0,4102	0,2028	0,3148	0,9551	0,6831	0,5948	0,5301	0,9530	0,7822
ORR									
ROSEWOOD	0,4458	0,5814	0,5638	0,9029	0,4137	0,9752	0,7204	0,3517	0,5010
EQ 5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)									
ROSEWOOD	0,9884	0,8311	0,1588	0,7456	0,8183	0,9990	0,8875	0,8782	0,2334
EQ 5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
ROSEWOOD	n. a.	0,8775	0,1382	0,3635	0,6768	0,9502	0,1658	0,7440	0,4381
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
Fatigue									
ROSEWOOD	0,9125	0,5227	0,5907	0,5054	0,8054	0,6163	0,7152	0,9204	0,2094
Übelkeit und Erbrechen									
ROSEWOOD	0,9869	0,9916	0,9550	0,6443	0,3549	0,5717	0,8152	0,7973	0,4130

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

Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
Schmerz									
ROSEWOOD	0,9867	0,5089	0,2199	0,9999	0,1247	0,2549	0,2987	0,1699	0,9998
Appetitverlust									
ROSEWOOD	0,9869	0,6540	0,4633	0,3990	0,6172	0,7405	0,6947	0,9321	0,9952
Diarrhö									
ROSEWOOD	0,9875	0,6744	0,7900	0,8611	0,9881	0,9759	0,6925	0,6680	0,7593
Dyspnoe									
ROSEWOOD	0,5161	0,9908	0,4023	0,9980	0,5301	0,9197	0,9885	0,6147	0,8934
Schlaflosigkeit									
ROSEWOOD	0,9865	0,7955	0,3380	0,4589	0,6917	0,8958	0,2659	0,2968	0,5568
Obstipation									
ROSEWOOD	0,9874	0,6356	0,6006	0,8100	0,7441	0,4478	0,7358	0,9720	0,6780
Finanzielle Schwierigkeiten									
ROSEWOOD	0,9884	0,5200	0,2124	0,8651	0,2089	0,4138	0,7151	0,8266	0,1371
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
Fatigue									
ROSEWOOD	n. a.	0,7952	0,8681	0,2902	0,9035	0,8044	0,3099	0,6256	0,0921

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

Endpunkt Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,2397	0,7536	0,9571	0,5486	0,2480	0,0800	0,3418	0,4634
<i>Schmerz</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,8284	0,0699	0,9994	0,8871	0,9081	0,3960	0,2686	0,8318
<i>Appetitverlust</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,5467	0,6691	0,3188	0,4014	0,4269	0,0184	0,0202	0,9210
<i>Diarrhö</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,9519	0,6862	0,6570	0,4143	0,2291	0,6612	0,4522	0,8131
<i>Dyspnoe</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,1161	0,2244	0,8246	0,2442	0,8339	0,5922	0,8639	0,4796
<i>Schlaflosigkeit</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,7570	0,9824	0,3552	0,6065	0,4390	0,0582	0,3120	0,1500
<i>Obstipation</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,1523	0,9609	0,9143	0,9255	0,5872	0,5072	0,5639	0,4801
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,5582	0,0880	0,3653	0,5900	0,9056	0,4205	0,2206	0,1509

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

Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>									
ROSEWOOD	0,9823	0,6619	0,9648	0,0913	0,4555	0,9007	0,5997	0,4093	0,9370
<i>Physische Funktion</i>									
ROSEWOOD	0,5212	0,8875	0,7342	0,4153	0,5804	0,8536	0,5777	0,6819	0,6402
<i>Rollenfunktion</i>									
ROSEWOOD	0,6347	0,0733	0,5813	0,0261	0,6931	0,7144	0,4392	0,6994	0,1829
<i>Kognitive Funktion</i>									
ROSEWOOD	0,9808	0,3835	0,0336	0,4918	0,2165	0,3631	0,2042	0,7818	0,1037
<i>Emotionale Funktion</i>									
ROSEWOOD	0,9864	0,5801	0,3636	0,4698	0,5692	0,3399	0,9738	0,8599	0,3155
<i>Soziale Funktion</i>									
ROSEWOOD	0,7563	0,6011	0,6806	0,9745	0,8914	0,8170	0,9944	0,8937	0,2960
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline									
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>									
ROSEWOOD	n. a.	0,6872	0,6232	0,2238	0,7150	0,9252	0,4727	0,7188	0,6823

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

Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
Physische Funktion									
ROSEWOOD	n. a.	0,9119	0,5330	0,9393	0,9850	0,7502	0,9595	0,5780	0,1730
Rollenfunktion									
ROSEWOOD	n. a.	0,8314	0,4653	0,6251	0,8499	0,2982	0,7336	0,7186	0,0201
Kognitive Funktion									
ROSEWOOD	n. a.	0,9034	0,6427	0,1446	0,6644	0,7223	0,0725	0,7951	0,0582
Emotionale Funktion									
ROSEWOOD	n. a.	0,8782	0,7003	0,7595	0,9588	0,8911	0,6657	0,9111	0,1529
Soziale Funktion									
ROSEWOOD	n. a.	0,7973	0,9581	0,3305	0,9177	0,7908	0,1609	0,9035	0,0347
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten									
UE									
ROSEWOOD	0,5567	0,2265	0,7200	0,9077	0,4230	0,4307	0,7002	0,5628	0,7342
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)									
ROSEWOOD	0,2480	0,2153	0,8765	0,7680	0,4507	0,2721	0,7919	0,7675	0,6422
SUE									
ROSEWOOD	0,9596	0,0321	0,5558	0,4758	0,9653	0,9482	0,9835	0,9731	0,5027

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

Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
Therapieabbrüche aufgrund von UE									
ROSEWOOD	n. b.	0,6598	0,6661	0,9908	0,2547	0,3088	0,9839	0,9132	0,2110
UE, die zum Tod führten									
ROSEWOOD	0,7227	n. a.	0,3714	0,2834	0,1968	n. a.	0,6075	0,9586	0,4566
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT									
Thrombozytopenie									
ROSEWOOD	n. b.	1,000	0,9931	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	0,9936	n. a.
SUE nach SOC und PT									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
ROSEWOOD	0,9873	0,2937	0,6486	0,2160	0,9990	0,8553	0,9394	0,8959	0,8901
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad)									
Anämie									
ROSEWOOD	n. b.	0,1252	0,9350	0,7769	0,9774	n. a.	0,5879	0,9999	0,3316
Blutungen									
ROSEWOOD	0,9072	0,1494	0,0960	0,7806	0,8631	0,6965	0,2746	0,1897	0,7170

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

Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
Bluthochdruck									
ROSEWOOD	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektionen									
ROSEWOOD	0,4915	0,3099	0,9406	0,2800	0,2823	0,2318	0,5911	0,2559	0,4549
Neutropenie									
ROSEWOOD	0,9874	0,9600	0,0431	0,4860	0,0884	0,0297	0,9668	0,9840	0,9583
Sekundärer Primärtumor									
ROSEWOOD	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Thrombozytopenie									
ROSEWOOD	n. b.	0,7312	0,8274	0,9760	0,9975	0,9299	0,9998	0,9043	0,9348
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwer, CTCAE-Grad ≥ 3)									
Anämie									
ROSEWOOD	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. b.	n. a.
Infektionen									
ROSEWOOD	0,9871	0,0727	0,5582	0,1373	0,8226	0,4258	0,9412	0,9715	0,6073
Neutropenie									
ROSEWOOD	0,9881	0,5714	0,1508	0,2060	0,1275	0,0195	0,6442	0,7332	0,6717

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

Studie	Bulky Disease (LDi < 10 vs. LDi ≥ 10 cm)	FLPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))	Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)	Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)	Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)
Thrombozytopenie									
ROSEWOOD	n. b.	0,5139	0,4511	0,7476	0,9109	0,7967	0,4207	0,9689	0,9903
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwerwiegend)									
Infektionen									
ROSEWOOD	0,9873	0,2937	0,6486	0,2160	0,9990	0,8553	0,9394	0,8959	0,8901
Datenschnitt: 25.06.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert.
Beispiel:*

Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.8.1 Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Appetitverlust</i> p = 0,0108^e					
männlich	20/75 (26,7)	27,1 [14,0; NE]	2/33 (6,1)	NE [NE; NE]	2,76 [0,64; 11,88] 0,1548
weiblich	18/70 (25,7)	32,7 [11,2; NE]	15/39 (38,5)	8,4 [5,5; 16,0]	0,34 [0,17; 0,68] 0,0014
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Diarrhö</i> p = 0,0165^e					
männlich	23/75 (30,7)	22,5 [11,0; NE]	2/33 (6,1)	NE [NE; NE]	4,33 [1,02; 18,41] 0,0301
weiblich	17/70 (24,3)	NE [11,7; NE]	10/39 (25,6)	14,0 [8,3; NE]	0,58 [0,26; 1,27] 0,1676
Gesamtrate					
UE p = 0,0160^e					
männlich	71/73 (97,3)	0,3 [0,2; 0,3]	28/33 (84,8)	0,9 [0,1; 2,6]	1,57 [1,00; 2,45] 0,0414
weiblich	64/70 (91,4)	0,2 [0,1; 0,4]	36/38 (94,7)	0,1 [0,0; 0,3]	0,74 [0,49; 1,12] 0,1694
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) p = 0,0219^e					
männlich	44/73 (60,3)	11,4 [4,0; 23,1]	9/33 (27,3)	NE [15,0; NE]	2,52 [1,23; 5,17] 0,0088
weiblich	46/70 (65,7)	6,6 [3,5; 13,2]	25/38 (65,8)	2,9 [1,7; 13,6]	0,91 [0,56; 1,49] 0,7183

ROSEWOOD <i>Endpunkt</i> Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI]^b	n/N^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI]^b	HR [95 %-KI]^c p-Wert^d
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt. c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-55 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Obstipation</i> p = 0,0088^f								
männlich	65/145	6,2 (16,55)	-1,7 (2,46)	26/72	2,6 (9,06)	1,7 (1,49)	3,4 [-2,2; 9,0] 0,2303	0,23 [-0,14; 0,61]
weiblich	62/145	10,8 (17,88)	2,6 (2,45)	27/72	9,9 (24,13)	-3,9 (1,60)	-6,5 [-12,1; -0,9] 0,0244	-0,38 [-0,70; -0,05]
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Modell mit fixen Effekten für Behandlungsarm, Visite, Subgruppe und Subgruppe-zu-Visite- und Behandlung-zu-Subgruppe-Interaktion zusammen mit dem Baseline Score als Kovariate. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-56 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die mittlere Veränderung der Symptomskala Obstipation des EORTC-QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline beobachtet werden.

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ erkennen.

4.3.1.3.8.2 Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
PFS p = 0,0423^e					
< 65 Jahre	32/83 (38,6)	NE [15,3; NE]	23/32 (71,9)	8,2 [3,0; 11,8]	0,31 [0,18; 0,54] < 0,0001
≥ 65 Jahre	25/62 (40,3)	17,0 [10,8; NE]	21/40 (52,5)	12,3 [6,5; 20,2]	0,72 [0,40; 1,29] 0,2602
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt. c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-57 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ ein gleichgerichteter Effekt für PFS beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ ausgegangen werden, da sich lediglich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests für den Endpunkt PFS zeigt. Dieser lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ erkennen.

4.3.1.3.8.3 Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>					p = 0,0122 ^e
< 75 Jahre	45/130 (34,6)	27,1 [11,1; NE]	13/60 (21,7)	13,9 [8,7; NE]	1,10 [0,59; 2,04] 0,7729
≥ 75 Jahre	6/15 (40,0)	14,3 [8,1; NE]	6/12 (50,0)	6,2 [2,0; NE]	0,14 [0,03; 0,62] 0,0036
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-58 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand) beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre)“ ausgegangen werden, da sich lediglich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests nur für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand) zeigt. Dieser lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre)“ erkennen.

4.3.1.3.8.4 Geografische Region (China vs. Nicht-China)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region (China vs. Nicht-China)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert beobachtet wurde.

4.3.1.3.8.5 Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region (Asia-Pazifik vs. Australien/Neuseeland vs. Europa vs. Nordamerika)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert beobachtet wurde.

4.3.1.3.8.6 Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Abstammung (kaukasisch vs. asiatisch vs. nicht berichtet)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert beobachtet wurde.

4.3.1.3.8.7 Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapielinien (2 – 3 vs. > 3)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert beobachtet wurde.

4.3.1.3.8.8 ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Fatigue</i> p = 0,0030^e					
0	47/86 (54,7)	8,1 [5,3; 11,1]	9/31 (29,0)	8,4 [5,8; NE]	1,57 [0,77; 3,21] 0,2145
≥ 1	13/59 (22,0)	NE [13,7; NE]	16/41 (39,0)	6,9 [2,8; 11,1]	0,33 [0,16; 0,69] 0,0020
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-59 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS zur Baseline“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 (Symptomskale Fatigue) beobachtet werden.

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

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥ 1)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Symptomskala <i>Fatigue</i>) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Fatigue</i>								p 0= 0,0294 ^f
0	80/145	21,7 (18,62)	-1,5 (2,68)	24/72	20,8 (17,12)	0,2 (1,43)	1,7 [-4,1; 7,6] 0,5597	0,11 [-0,25; 0,47]
≥ 1	48/145	40,0 (22,19)	3,3 (3,57)	29/72	-6,7 (2,64)	-6,7 (2,64)	-10,1 [-18,9; -1,3] 0,0258	-0,51 [-0,95; -0,07]
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline. c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Modell mit fixen Effekten für Behandlungsarm, Visite, Subgruppe und Subgruppe-zu-Visite- und Behandlung-zu-Subgruppe-Interaktion zusammen mit dem Baseline Score als Kovariate. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS zur Baseline“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-60 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS zur Baseline“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) des EORTC QLQ-C30 (Symptomskale Fatigue) beobachtet werden.

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS zur Baseline“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS zur Baseline“ erkennen.

4.3.1.3.8.9 Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi $<$ 5 cm)

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

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab	Obinutuzumab	Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab		
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)	RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]
			p-Wert ^c		
ORR p = 0,0314^d					
LDi \geq 5 cm	31/57 (54,4)	15/31 (48,4)	1,12 [0,73; 1,74]	1,27 [0,53; 3,05]	6,0 [-15,8; 27,8]
			0,5905		
LDi $<$ 5 cm	69/88 (78,4)	18/41 (43,9)	1,79 [1,24; 2,57]	4,64 [2,09; 10,32]	34,5 [17,1; 52,0]
			< 0,0001		
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Für OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. RD wurde nach Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Chi-Quadrat-Test. Der p-Wert für den Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen basiert auf dem Breslow-Day-Test.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quellen: (9, 30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi $<$ 5 cm)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $<$ 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-61 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi $<$ 5 cm)“ ein gleichgerichteter Effekt für ORR beobachtet werden.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi ≥ 5 cm vs. LDi < 5 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Kognitive Funktion</i>								p = 0,0376 ^f
LDi ≥ 5 cm	48/145	89,6 (14,849)	-8,9 (3,24)	23/72	83,3 (19,46)	2,5 (2,10)	11,4 [3,8; 19,1] 0,0039	0,70 [0,24; 1,16]
LDi < 5 cm	80/145	87,3 (17,44)	-1,3 (2,40)	30/72	83,3 (19,08)	-1,7 (1,48)	-0,4 [-6,0; 5,1] 0,8759	-0,03 [-0,40; 0,34]
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline. c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm. Eine positive Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Modell mit fixen Effekten für Behandlungsarm, Visite, Subgruppe und Subgruppe-zu-Visite- und Behandlung-zu-Subgruppe-Interaktion zusammen mit dem Baseline Score als Kovariate. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi $<$ 5 cm)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $<$ 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-62 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi $<$ 5 cm)“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die mittlere Veränderung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC-QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline beobachtet werden.

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi $<$ 5 cm)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (LDi \geq 5 cm vs. LDi $<$ 5 cm)“ erkennen.

4.3.1.3.8.10 Bulky Disease (LDi \geq 7 cm vs. LDi $<$ 7 cm)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi \geq 7 cm vs. LDi $<$ 7 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
EQ 5D VAS - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte)					p = 0,0311 ^e
LDi \geq 7 cm	4/23 (17,4)	NE [2,9; NE]	4/12 (33,3)	3,2 [2,0; NE]	0,25 [0,06; 0,99] 0,0334
LDi $<$ 7 cm	32/122 (26,2)	34,5 [19,4; NE]	8/60 (13,3)	NE [14,1; NE]	1,43 [0,66; 3,10] 0,3661
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
<i>Schlaflosigkeit</i>					p = 0,0091 ^e
LDi \geq 7 cm	5/23 (21,7)	NE [2,9; NE]	5/12 (41,7)	2,8 [1,9; NE]	0,19 [0,05; 0,73] 0,0071
LDi $<$ 7 cm	40/122 (32,8)	NE [10,9; NE]	10/60 (16,7)	NE [11,1; NE]	1,42 [0,71; 2,85] 0,3171
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>					p = 0,0020 ^e
LDi \geq 7 cm	3/23 (13,0)	NE [5,5; NE]	6/12 (50,0)	2,7 [2,0; NE]	0,11 [0,03; 0,44] 0,0002
LDi $<$ 7 cm	48/122 (39,3)	16,8 [11,1; 31,1]	13/60 (21,7)	NE [11,1; NE]	1,21 [0,66; 2,25] 0,5404
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
<i>Kognitive Funktion</i>					p = 0,0493 ^e
LDi \geq 7 cm	4/23 (17,4)	NE [5,5; NE]	6/12 (50,0)	3,7 [1,9; NE]	0,17 [0,04; 0,69] 0,0050
LDi $<$ 7 cm	52/122 (42,6)	10,9 [8,3; 23,3]	20/60 (33,3)	8,1 [5,5; NE]	0,76 [0,45; 1,27] 0,2958

ROSEWOOD <i>Endpunkt</i> Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI]^b	n/N^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI]^b	HR [95 %-KI]^c p-Wert^d
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Bulky Disease (LDi \geq 7 cm vs. LDi $<$ 7 cm)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $<$ 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-63 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease (LDi \geq 7 cm vs. LDi $<$ 7 cm)“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bulky Disease (LDi ≥ 7 cm vs. LDi < 7 cm)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EQ 5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline p = 0,0001^f								
LDi ≥ 7 cm	18/145	74,7 (16,84)	-20,9 (6,17)	7/72	74,3 (15,39)	5,3 (3,56)	26,2 [11,4; 41,0] 0,0014	1,74 [0,81; 2,66]
LDi < 7 cm	109/145	76,1 (18,39)	2,4 (1,59)	46/72	76,3 (16,38)	2,3 (1,01)	-0,2 [-3,8; 3,4] 0,9224	-0,01 [-0,30; 0,27]
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Diarrhö</i> p = 0,0291^f								
LDi ≥ 7 cm	18/145	11,1 (19,80)	19,8 (11,55)	7/72	4,8 (12,60)	-2,7 (5,33)	-22,5 [-49,4; 4,3] 0,0950	-1,00 [-2,12; 0,12]
LDi < 7 cm	109/145	6,4 (14,68)	1,3 (2,15)	46/72	8,7 (17,83)	2,2 (1,38)	0,9 [-4,0; 5,8] 0,7208	0,05 [-0,23; 0,33]
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Dyspnoe</i> p = 0,0066^f								
LDi ≥ 7 cm	18/145	20,4 (34,56)	13,7 (9,07)	7/72	9,5 (25,20)	-7,8 (5,04)	-21,5 [-43,3; 0,3] 0,0529	-1,01 [-1,98; -0,04]
LDi < 7 cm	109/145	15,9 (22,50)	-1,8 (2,25)	46/72	20,3 (23,81)	0,6 (1,44)	2,4 [-2,7; 7,5] 0,3494	0,13 [-0,14; 0,40]

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

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Schlaflosigkeit</i> p = 0,0131^f								
LDi ≥ 7 cm	18/145	24,1 (29,83)	20,4 (10,79)	7/72	14,3 (26,23)	-4,5 (6,23)	-24,8 [-50,8; 1,2] 0,0602	-0,94 [-1,87; -0,01]
LDi < 7 cm	109/145	22,9 (25,13)	-3,7 (2,62)	45/72	31,1 (32,88)	-1,2 (1,65)	2,5 [-3,5; 8,4] 0,4122	0,11 [-0,16; 0,39]
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Obstipation</i> p = 0,0360^f								
LDi ≥ 7 cm	18/145	7,4 (14,26)	30,0 (14,42)	7/72	9,5 (25,20)	10,7 (7,53)	19,2 [-53,2; 14,7] 0,2514	-0,60 [-1,60; 0,40]
LDi < 7 cm	109/145	8,6 (17,80)	-0,4 (1,78)	46/72	5,8 (17,64)	-1,4 (1,12)	-1,0 [-5,0; 3,1] 0,6330	-0,06 [-0,33; 0,20]
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> p = 0,0022^f								
LDi ≥ 7 cm	18/145	72,2 (16,17)	-18,5 (5,11)	7/72	72,6 (14,20)	6,4 (2,69)	25,0 [13,0; 37,0] 0,0003	2,19 [1,20; 3,18]
LDi < 7 cm	109/145	70,4 (21,67)	2,8 (1,93)	46/72	71,9 (16,51)	3,2 (1,23)	0,4 [-4,0; 4,8] 0,8530	0,03 [-0,26; 0,31]

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

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Kognitive Funktion</i>							p < 0,0001 ^f	
LDi ≥ 7 cm	18/145	87,0 (18,57)	-37,0 (9,43)	7/72	88,1 (24,93)	6,3 (4,97)	43,4 [21,1; 65,6] 0,0006	2,06 [1,06; 3,05]
LDi < 7 cm	110/145	88,3 (16,21)	-2,0 (1,95)	46/72	82,6 (18,24)	-1,8 (1,24)	0,2 [-4,3; 4,7] 0,9241	0,01 [-0,29; 0,32]
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Soziale Funktion</i>							p = 0,0261 ^f	
LDi ≥ 7 cm	18/145	81,5 (20,52)	-18,1 (9,49)	7/72	85,7 (26,23)	5,0 (4,84)	23,1 [0,7; 45,5] 0,0435	1,13 [0,10; 2,15]
LDi < 7 cm	110/145	81,7 (24,31)	0,9 (2,48)	46/72	82,6 (21,93)	1,4 (1,58)	0,4 [-5,2; 6,1] 0,8789	0,02 [-0,27; 0,32]

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

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
<p>Datenschnitt: 25.06.2022</p> <p>a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline.</p> <p>c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm. Für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) spricht eine negative Differenz zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. Für EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) spricht eine positive Differenz zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.</p> <p>d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.</p> <p>e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Modell mit fixen Effekten für Behandlungsarm, Visite, Subgruppe und Subgruppe-zu-Visite- und Behandlung-zu-Subgruppe-Interaktion zusammen mit dem Baseline Score als Kovariate.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (30)</p>								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Bulky Disease ($LDi \geq 7$ cm vs. $LDi < 7$ cm)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-64 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease ($LDi \geq 7$ cm vs. $LDi < 7$ cm)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease ($LDi \geq 7$ cm vs. $LDi < 7$ cm)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für wenige Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Bulky Disease ($LDi \geq 7$ cm vs. $LDi < 7$ cm)“ erkennen.

4.3.1.3.8.11 Bulky Disease (LDi \geq 10 cm vs. LDi $<$ 10 cm)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Bulky Disease (LDi \geq 10 cm vs. LDi $<$ 10 cm)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert beobachtet wurde.

4.3.1.3.8.12 FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „FLIPI Risiko Kategorie (niedrig (0-1), mittel (2), hoch (≥ 3))“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Gesamtrate					
SUE p = 0,0321^e					
niedrig (0 – 1)	6/29 (20,7)	NE [15,0; NE]	5/9 (55,6)	21,4 [0,0; NE]	0,30 [0,09; 1,01] 0,0390
mittel (2)	16/34 (47,1)	26,7 [14,1; NE]	8/24 (33,3)	NE [15,4; NE]	1,23 [0,53; 2,88] 0,6324
hoch (≥ 3)	33/75 (44,0)	21,1 [9,5; 30,2]	8/36 (22,2)	NE [NE;NE]	2,04 [0,94; 4,44] 0,0649
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „FLIPI Risiko Kategorie“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-65 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „FLIPI Risiko Kategorie“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für SUE beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „FLIPI Risiko Kategorie“ ausgegangen werden, da sich lediglich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests nur für den Endpunkt SUE zeigt. Dieser lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „FLIPI Risiko Kategorie“ erkennen.

4.3.1.3.8.13 Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Refraktärer Status gegenüber Rituximab (refraktär vs. nicht refraktär)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Kognitive Funktion</i> p = 0,0336^e					
refraktär	26/78 (33,3)	10,9 [8,3; NE]	13/36 (36,1)	3,0 [2,6; NE]	0,33 [0,17; 0,67] 0,0011
nicht refraktär	30/67 (44,8)	13,7 [8,1; 27,1]	13/36 (36,1)	8,7 [5,5; NE]	0,93 [0,49; 1,79] 0,8362
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)					
<i>Neutropenie</i> p = 0,0431^e					
refraktär	26/78 (33,3)	NE [23,1; NE]	17/35 (48,6)	12,0 [5,7; NE]	0,69 [0,37; 1,27] 0,2284
nicht refraktär	17/65 (26,2)	NE [31,3; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	2,85 [0,83; 9,79] 0,0819
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Refraktärer Status gegenüber Rituximab“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-66 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Refraktärer Status gegenüber Rituximab“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Refraktärer Status gegenüber Rituximab“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Refraktärer Status gegenüber Rituximab“ erkennen.

4.3.1.3.8.14 Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie (refraktär, nicht refraktär, unbekannt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Rollenfunktion</i>					p = 0,0261 ^e
refraktär	15/47 (31,9)	13,8 [8,2; NE]	13/29 (44,8)	5,5 [2,8; NE]	0,27 [0,12; 0,61] 0,0009
nicht refraktär	43/93 (46,2)	12,0 [8,2; 16,5]	13/42 (31,0)	14,5 [8,3; NE]	1,11 [0,50; 2,06] 0,7538
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-67 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala Rollenfunktion) beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie“ ausgegangen werden, da sich lediglich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests nur für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) des EORTC QLQ-C30 (Funktionskala Rollenfunktion) zeigt. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Refraktärer Status gegenüber der letzten Therapielinie“ erkennen.

4.3.1.3.8.15 Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert beobachtet wurde.

4.3.1.3.8.16 Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie (ja, nein, unbekannt)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie (ja, nein, unbekannt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)					
<i>Neutropenie</i> p = 0,0297^e					
ja	12/38 (31,6)	31,3 [19,6; NE]	11/21 (52,4)	10,2 [3,0; NE]	0,45 [0,19; 1,04] 0,0545
nein	17/58 (29,3)	NE [NE; NE]	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	3,15 [0,92; 10,77] 0,0524
unbekannt	7/17 (41,2)	NE [0,9; NE]	2/6 (33,3)	17,3 [2,8; NE]	1,45 [0,30; 7,04] 0,6330
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwer, CTCAE-Grad ≥ 3)					
<i>Neutropenie</i> p = 0,0195^e					
ja	10/38 (26,3)	31,3 [31,3; NE]	10/21 (47,6)	12,0 [4,0; NE]	0,41 [0,17; 1,02] 0,0480
nein	15/58 (25,9)	NE [NE; NE]	2/31 (6,5)	NE [NE; NE]	4,14 [0,95; 18,09] 0,0406
unbekannt	6/17 (35,3)	NE [2,8; NE]	1/6 (16,7)	NE [17,3; NE]	2,54 [0,31; 21,16] 0,3707
Datenschnitt: 25.06.2022					
a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.					
c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					

ROSEWOOD <i>Endpunkt</i> <i>Subgruppe</i>	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab
	n/N^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI]^b	n/N^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI]^b	HR [95 %-KI]^c p-Wert^d
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-68 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der ersten Linie der Chemoimmuntherapie“ erkennen.

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

4.3.1.3.8.17 Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Appetitverlust</i> p = 0,0184^f								
Ja	63/145	11,6 (22,53)	7,1 (3,15)	27/72	16,0 (21,42)	-1,3 (1,99)	-8,4 [-15,6; -1,2] 0,0232	-0,46 [-0,85; -0,07]
Nein	58/145	8,0 (18,00)	1,4 (3,11)	24/72	5,6 (12,69)	5,2 (1,95)	3,8 [-3,4; 11,0] 0,3000	0,21 [-0,18; 0,60]
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe/Gesamtanzahl Patienten in der jeweiligen Subgruppe. b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt. c: Das HR und das 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. d: Der p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test. e: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Subgruppe mit einem Behandlung-Subgruppe-Interaktionsterm, um die Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-69 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die mittlere Veränderung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline beobachtet werden.

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie“ ausgegangen werden, da sich lediglich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests nur für den Endpunkt mittlere Veränderung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline zeigt. Dieser lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie“ erkennen.

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

4.3.1.3.8.18 Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja, nein, unbekannt)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Appetitverlust</i>								p = 0,0202 ^f
Ja	83/145	10,8 (21,53)	9,2 (2,81)	36/72	13,0 (19,96)	2,4 (1,83)	-6,9 [13,2; 0,5] 0,0341	-0,36 [-0,68; -0,03]
Nein	28/145	7,9 (18,07)	-3,3 (3,41)	15/72	6,7 (13,80)	7,9 (18,07)	6,0 [-1,9; 14,0] 0,1341	0,39 [-0,11; 0,88]
Datenschnitt: 25.06.2022 a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite. b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline. c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm. Für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) spricht eine negative Differenz zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung. f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Modell mit fixen Effekten für Behandlungsarm, Visite, Subgruppe und Subgruppe-zu-Visite- und Behandlung-zu-Subgruppe-Interaktion zusammen mit dem Baseline Score als Kovariate. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-70 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die mittlere Veränderung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline beobachtet werden.

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie“ ausgegangen werden, da sich lediglich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests nur für den Endpunkt mittlere Veränderung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur Baseline zeigt. Dieser lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie“ erkennen

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

4.3.1.3.8.19 Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (MMRM-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Rollenfunktion</i>								p = 0,0201
1.000 mg Tag 1	72/145	82,4 (22,01)	-2,5 (2,44)	37/72	82,9 (24,69)	5,5 (1,67)	8,0 [2,3; 13,7] 0,0062	0,46 [0,14; 0,78]
100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2	55/145	79,7 (27,16)	0,3 (4,37)	16/72	81,3 (30,35)	-4,2 (2,32)	-4,5 [-14,3; 5,2] 0,3582	-0,22 [-0,68; 0,25]
EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
<i>Soziale Funktion</i>								p = 0,0347
1.000 mg Tag 1	73/145	82,4 (20,77)	-0,4 (2,36)	37/72	82,0 (19,40)	6,8 (1,61)	7,2 [1,6; 12,7] 0,0114	0,43 [0,10; 0,76]
100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2	55/145	80,6 (27,36)	1,1 (4,38)	16/72	85,4 (28,46)	-2,4 (2,32)	-3,5 [-13,3; 6,3] 0,4763	-0,17 [-0,65; 0,30]

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

ROSEWOOD Endpunkt Subgruppe	Zanubrutinib + Obinutuzumab			Obinutuzumab			Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	
	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	n ^a /N	MW (SD) zur Baseline ^b	Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 %-KI] ^d p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] ^e
<p>Datenschnitt: 25.06.2022</p> <p>a: Anzahl Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Wert aus einer folgenden Visite.</p> <p>b: Mittlere Veränderung und SD zur Baseline.</p> <p>c: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Behandlungsarm. Für EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) spricht eine positive Differenz zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.</p> <p>d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.</p> <p>e: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung.</p> <p>f: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem Modell mit fixen Effekten für Behandlungsarm, Visite, Subgruppe und Subgruppe-zu-Visite- und Behandlung-zu-Subgruppe-Interaktion zusammen mit dem Baseline Score als Kovariate.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (30)</p>								

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-71 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Zusammenfassende Bewertung:

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Obinutuzumab-Dosierung Zyklus 1 (1.000 mg Tag 1 vs. 100 mg Tag 1 + 900 mg Tag 2)“ erkennen.

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).

Studie	Quelle
ROSEWODD	<ul style="list-style-type: none">• SAP (7)• CSP (6)• CSR (9)• Zusatzanalysen (30)• ClinicalTrials.gov (27)• EU-CTR (28)• ICTRP (29)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-73: 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 4-74: 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 4-75: 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.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-77: 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 4-78: 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 4-79: 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 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
	Nicht zutreffend.			
	Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zanubrutinib wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (1). Im vorliegenden Modul 4A erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie.

Studienqualität

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet des FL basiert auf der multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase-II-Studie ROSEWOOD. In dieser Studie erfolgte die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie. Es wurden ausschließlich Patienten mit bestätigter Diagnose eines FL (Grad 1, 2 oder 3A) gemäß der WHO-Klassifikation für Tumore der hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe eingeschlossen, die zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

Die Studie wurde von der Unabhängigen Ethikkommission/Institutioneller Prüfungsausschuss bewertet und in Übereinstimmung mit GCP durchgeführt. Um die Einhaltung von GCP und aller geltenden gesetzlichen Bestimmungen zu gewährleisten, führte der Sponsor, oder ein Beauftragter, Qualitätssicherungsaudits durch. Zudem wurde das EDC, ein validiertes Datenmanagementsystem, verwendet.

Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe der IRT im Verhältnis 2:1 (Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab). Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die geografische Region (China vs. Nicht-China), die Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 bis 3 vs. > 3) und der refraktäre Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein) verwendet. Aufgrund des offenen Studiendesigns, waren weder das Studienpersonal noch die Patienten gegenüber der jeweiligen Intervention verblindet. Der Zugang zu patientenindividuellen Daten war ausschließlich vordefiniertem Studienpersonal erlaubt. Personen mit Zugriff auf patientenindividuelle Daten war es verboten, Datenzusammenfassungen zu erstellen oder Daten weiterzugeben. Die zentrale Auswertung bildgebender Verfahren wurde durch ein IRC ohne Kenntnis der Behandlung durchgeführt.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Es werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Endpunkte und ihre Operationalisierung sind validiert, akzeptiert und als patientenrelevant zu erachten (Abschnitt 4.2.5).

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. In der Studie ROSEWOOD konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und Gesamtansprechen wird als niedrig eingestuft. Bedingt durch das offene Studiendesign und daraus resultierender Kenntnis der Intervention kann eine Verzerrung der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30) sowie einzelner Endpunkte der unerwünschten Ereignisse nicht ausgeschlossen werden (Anhang 4-F).

Evidenzstufe

Die Studie ROSEWOOD entspricht gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib (RCT) (2).

Aussagekraft der Nachweise

In der Gesamtschau weisen aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der Studie ROSEWOOD die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine hohe Validität und Aussagekraft auf, sodass für Endpunkte mit einem geringen Verzerrungspotenzial **ein Hinweis** und für Endpunkte mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial **ein Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist es auf Grundlage der Phase-II-Studie ROSEWOOD die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, zu bestimmen. Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zum Datenschnitt vom 25.06.2022 dargestellt. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden zudem bereits im Journal of Clinical Oncology als Vollpublikation veröffentlicht (3). Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-83 zusammengefasst.

Tabelle 4-83: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zanubrutinib – Studie ROSEWOOD

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Mortalität						
OS	29/145 (20,0)	NE [NE; NE]	22/72 (30,6)	34,6 [29,3; NE]	HR: 0,62 [0,35; 1,07] ^c 0,0845 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
PFS	57/145 (39,3)	28,0 [16,1; NE]	44/72 (61,1)	10,4 [6,5; 13,8]	HR: 0,50 [0,33; 0,75]^e 0,0007^d	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ORR	100/145 (69,0)	-	33/72 (45,8)	-	RR: 1,49 [1,14; 1,95]^e 0,0012^f	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ- C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
	128/145	-	53/72	-	MWD: -2,7 [-5,2; -0,1]^g 0,0389 Hedges' g: -0,28 [-0,55; -0,02] ^h	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ- C30 (Allgemeiner Gesundheits- zustand und Funktions- skalen)	<i>Kognitive Funktion (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte))</i>					Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	56/145 (38,6)	11,2 [8,4; 23,3]	26/72 (36,1)	6,1 [3,7; NE]	HR: 0,626 [0,392; 0,998]ⁱ 0,0472^j	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Sicherheit						
<i>Gesamtraten</i>						
UE	135/143 (94,4)	0,3 [0,2; 0,3]	64/71 (90,1)	0,2 [0,1; 0,5]	HR: 1,07 [0,79; 1,44] ⁱ 0,5930 ^j	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	90/143 (62,9)	7,8 [4,6; 13,2]	34/71 (47,9)	13,6 [4,0; NE]	HR: 1,34 [0,90; 1,99] ⁱ 0,1456 ^j	
SUE	58/143 (40,6)	23,3 [16,2; NE]	22/71 (31,0)	NE [21,4; NE]	HR: 1,23 [0,75; 2,01] ⁱ 0,4073 ^j	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	21/143 (14,7)	NE [31,3; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	HR: 1,26 [0,56; 2,84] ⁱ 0,5806 ^j	
UE, die zum Tod führten	12/143 (8,4)	NE [NE; NE]	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	HR: 0,83 [0,32; 2,10] ⁱ 0,6851 ^j	
<i>SOC und PT</i>						
UE	<i>SOC und PT</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
	36/143 (25,2)	NE [26,7; NE]	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	HR: 2,17 [1,01; 4,68]ⁱ 0,0418^j	

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Zanubrutinib + Obinutuzumab		Obinutuzumab		Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
<i>Von besonderem Interesse</i>						
UE von besonderem Interesse	<i>Blutungen</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	40/143 (28,0)	NE [32,9; NE]	9/71 (12,7)	NE [NE; NE]	HR: 2,39 [1,16; 4,93]ⁱ 0,0148^j	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Datenschnitt: 25.06.2022						
a: Anzahl Patienten mit Ereignis/Gesamtanzahl Patienten im Behandlungsarm						
b: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley-Methode geschätzt.						
c: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, und der geografischen Region per IRT, berechnet. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Risiko im Obinutuzumab-Behandlungsarm.						
d: Der p-Wert wurde mit einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet.						
e: Für OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. RD wurde nach Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (refraktärer Status gegenüber Rituximab, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, geografische Region per IRT).						
f: Der p-Wert wurde mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach dem refraktären Status gegenüber Rituximab, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der geografischen Region per IRT, berechnet.						
g: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm. Eine negative Differenz spricht zu Gunsten einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.						
h: Die Effektgröße des Hedges'g beruht auf der zeitlich gemittelten Differenz der Mittelwerte geteilt durch die modellierte Standardabweichung.						
i: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurden mit Hilfe eines nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.						
j: Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 25.06.2022 waren 29 Patienten (20,0 %) im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und 22 Patienten (30,6 %) im Obinutuzumab-Behandlungsarm verstorben (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,35; 1,07]; p = 0,0845). Es zeigte sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur Obinutuzumab-Monotherapie statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert werden. Im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm erlitten lediglich 39,3 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben, wohingegen bei 61,1 % im Obinutuzumab-Behandlungsarm eine Krankheitsprogression oder das Ereignis Tod beobachtet wurde. Dieser Vorteil entspricht einem um 50 % reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,33; 0,75]; p = 0,0007). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses betrug im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 28,0 Monate und im Obinutuzumab-Behandlungsarm 10,4 Monate.

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

Gesamtansprechen

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (25.06.2022) zeigten im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm 69,0 % der Patienten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm 45,8 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß verblindetem ICR. Beim Vergleich der Behandlungsarme ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (RR [95 %-KI]: 1,49 [1,14; 1,95]; $p = 0,0012$).

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

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS ergab sich für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigten sich in der MMRM-Analyse keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede. Der **Zusatznutzen** für den Endpunkt EQ-5D VAS ist **nicht belegt**.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) zeigte sich für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab und der Obinutuzumab-Monotherapie. Ebenso zeigten sich für die MMRM-Analysen keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede.

Der **Zusatznutzen** für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ist **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

Die Ereigniszeitanalyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) wies für die Funktionsskala kognitive Funktion einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab auf (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,392; 0,998]; $p = 0,0472$). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) für die Funktionsskala kognitive Funktion lag im Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 11,2 Monaten und im Obinutuzumab-Behandlungsarm bei 6,1 Monaten.

Für die restlichen Funktionsskalen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 ergaben sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso zeigten sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in den MMRM-Analysen.

Insgesamt kann unter Berücksichtigung der klinisch relevanten Vorteile der Funktionsskala Kognitive Funktion und aufgrund des gleichbleibenden Verlaufs der Mittelwerte im Studienverlauf der übrigen Funktionsskalen ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten für die UE zum Datenschnitt 25.06.2022 zeigten keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen dem Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm und dem Obinutuzumab-Behandlungsarm für UE (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,79; 1,44]; $p = 0,5930$), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 1,34 [0,90; 1,99]; $p = 0,1456$), schwerwiegende UE (SUE) (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,75; 2,01]; $p = 0,4073$), Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 1,26 [0,56; 2,84]; $p = 0,5806$) sowie UE, die zum Tod führten (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,32; 2,10]; $p = 0,6851$).

Der **Zusatznutzen** für die Gesamtraten der UE ist **nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich bei den Ereigniszeitanalysen für UE jeglichen Schweregrades keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede.

Für SUE kam es bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (25,2 %) vs. Obinutuzumab (11,3 %) (HR [95 %-KI]: 2,17 [1,01; 4,68]; $p = 0,0418$).

Die übrigen Endpunkte zu UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE von besonderem Interesse wiesen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede auf.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für die UE jeglichen Schweregrades und SUE nach SOC und PT **nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei dem Endpunkt UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad zeigten die Ereigniszeitanalysen für das UE Blutungen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Obinutuzumab-Behandlung (Zanubrutinib + Obinutuzumab: 28,0 % vs. Obinutuzumab: 12,7 %; HR [95 %-KI]: 2,39 [1,16; 4,93]; p = 0,0148).

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**Zusatznutzen**

In der Gesamtschau zeigten sich über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Vorteile für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie. Es kam zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einem numerischen Vorteil im Gesamtüberleben. Des Weiteren kam es zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere trat eine Verschlechterung der kognitiven Funktion später ein.

In der Nutzendimension Sicherheit kam es bei der Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur Obinutuzumab-Monotherapie lediglich für SUE bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und bei dem UE von besonderem Interesse Blutungen zu einem Nachteil durch die Hinzunahme von Zanubrutinib zu der Obinutuzumab-Therapie. Das UE Blutungen umfasste dabei überwiegend Kontusionen, Petechien, Epistaxis, Hämatome oder Zahnfleischbluten mit geringem Schweregrad (CTCAE Grad 1 bis 2), die in der Regel keine Therapieeinschränkung für die betroffenen Patienten darstellen. Hingegen traten schwerwiegende und schwere Blutungen (CTCAE Grad ≥ 3) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf und waren insgesamt nur sehr selten, d. h. nur bei 0,7 % bis 2,8 % der Patienten, zu beobachten.

Die gute Verträglichkeit von Zanubrutinib zeigt sich insbesondere darin, dass trotz eines direkten Vergleichs gegenüber einer Monotherapie des eigenen Kombinationspartners keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in allen anderen Sicherheitsanalysen auftraten. In der Gesamtschau konnte die Behandlung von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab entsprechend ein gutes Verträglichkeitsprofil demonstrieren.

Insgesamt ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für die Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab, die einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Obinutuzumab entspricht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Stand: November 2023). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss. in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023. 2023.
3. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, Bijou F, De Oliveira AC, Song Y, et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2300775.
4. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Stand: September 2022). 2022.
5. Wong SS, 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.
6. BeiGene Ltd. Clinical Research Protocol: An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined with Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2017.
7. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan (Data Cutoff Date: 08 October 2021): An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined with Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2021.
8. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (Data Cutoff Date: 08 October 2021): An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined With Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2022.
9. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (Data Cutoff Date: 25 June 2022): An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined With Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2022.
10. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan (Date Cutoff Date: 25 June 2022): An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined with Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2022.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden (Version 7.0). 2023.
12. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019.
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586.

14. Zhu R, Lu D, Chu YW, Chai A, Green M, Zhang N, et al. Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: a Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Studies. *Aaps j.* 2017;19(3):669-681.
15. 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.
16. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer.* 2006;106(3):494-504.
17. 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.
18. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-343.
19. 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):124-130.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). 2022.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten). 2022.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023.
23. 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.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel: 2021. Aufgerufen am: 19.10.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8140/2021-12-16_VerfO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5_ZD.pdf.
25. International Council on Harmonisation (ICH). Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016.
26. Tosiya Sato SG, James M. Robins. On the Variance Estimator for the Mantel-Haenszel Risk Difference. *Biometrics.* 1989;45(4):1323-1324.
27. BeiGene. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Obinutuzumab and BGB-3111 Versus Obinutuzumab Alone in Treating r/r Follicular Lymphoma (ROSEWOOD). 2023.

28. BeiGene. EU Clinical Trials Register: A Phase 2 Study combining BGB-3111 with Obinutuzumab compared with Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2018.
29. BeiGene. WHO ICTRP: A Phase 2 Study combining BGB-3111 with Obinutuzumab compared with Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2018.
30. BeiGene Ltd. Nachberechnungen zur Studie ROSEWOOD. 2023.
31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. 2020.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023.
33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023.
34. Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen - Artikel Nr. 12 der Statistik-Serie in der DMW. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132(S 01):e26-e29.

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	16.10.2023	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Zanubrutinib.mp.	95
2	Brukinsa.mp.	0
3	(BGB-3111 or BGB 3111 or BGB3111).mp.	38
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	109
10	remove duplicates from 9	72

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.10.2023	
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.	290
2	Brukinsa.mp.	6
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	16.10.2023	
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	297
10	randomized controlled trial.pt.	600.930
11	controlled clinical trial.pt.	95.414
12	randomi#ed.ab.	740.617
13	placebo.ab.	242.188
14	clinical trials as topic.sh.	201.362
15	randomly.ab.	418.569
16	trial.ti.	294.700
17	10 or 1 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	1.600.512
18	exp animals/ not humans.sh.	5.161.138
19	17 not 18	1.475.617
20	randomized controlled trial.pt.	600.930
21	randomi#ed.mp.	1.084.695
22	placebo*.mp.	264.616
23	20 or 21 or 22	1.161.354
24	9 and 19	41
25	9 and 23	29
26	24 or 25	44
27	limit 26 to (english or german)	44
28	remove duplicates from 27	44
a: Lefebvre et al		
b: Wong et al		

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.10.2023	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp zanubrutinib/	998
2	Zanubrutinib.mp.	1026
3	Brukinsa.mp.	32
4	(BGB-3111 or BGB 3111 or BGB3111).mp.	178
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.	974
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1055
11	random*.tw.	1.983.894
12	placebo*.mp.	525.912
13	double-blind*.tw.	245.492
14	11 or 12 or 13	2.262.800
15	10 and	126
16	15 not Medline.cr.	123
17	limit 16 to (english or german)	123
18	remove duplicates from 17	94
a: Wong et al		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.10.2023
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	118

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.10.2023
Suchstrategie	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR (BGB 3111) OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [SearchTerm]
Treffer	11

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.10.2023
Suchstrategie	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR (BGB 3111) OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [SearchTerm]
Treffer	140

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml
Datum der Suche	18.10.2023
Suchstrategie:	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR BGB 3111 OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [<i>Arzneimittelname, Stoffname</i>]
Treffer	1

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	18.10.2023
Suchstrategie:	ZANUBRUTINIB OR BRUKINSA OR BGB-3111 OR BGB 3111 OR BGB3111 OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR 1691249-45-2 [<i>Active Substance, Product Name</i>]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Fowler NH, Trotman J, Auer R, Flowers CR, Reed WF, Ivanova E, Huang J, Zinzani PL 2019//. Randomized phase 2 zanubrutinib (BGB-3111) + obinutuzumab vs obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL) #journal#, 134(#issue#): #Pages#.	Publikationstyp
2	Zinzani PL, Mayer J, Auer R, Bijou F, De Oliveira AC, Flowers C, Merli M, Bouabdallah K, Ganly PS, Johnson R, Yuen S, Kingsley E, Tumyan G, Assouline SE, Ivanova E, Kim P, Huang J, Delarue R, Trotman J 2022//. Zanubrutinib plus obinutuzumab (ZO) versus obinutuzumab (O) monotherapy in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL): primary analysis of the phase 2 randomized ROSEWOOD trial #journal#, 40(16): #Pages#.	Publikationstyp
3	Zinzani P.L., Mayer J., Auer R., Bijou F., De Oliveira A.C., Flowers C.R., Merli M., Bouabdallah K., Ganly P.S., Song Y., Zhang H., Johnson R., Garcia-Sancho A.M., Proencio M., Trneny M., Yuen S., Tilly H., Kingsley E., Tuyman G., Assouline S.E., Ianoa E., Kim P., Huang J., Delarue R., Trotman J. 2022//. ZANUBRUTINIB + OBINUTUZUMAB (ZO) VS OBINUTUZUMAB (O) MONOTHERAPY IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) FOLLICULAR LYMPHOMA (FL): PRIMARY ANALYSIS OF THE PHASE 2 RANDOMIZED ROSEWOOD TRIAL HemaSphere, 6(Supplement 3): 218.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT03219047	Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03219047	Population
2	NCT04458610	Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2023 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Rituximab for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04458610	Population
3	NCT05873712	Adam Kittai Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2023 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Richter's Syndrome. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05873712	Population
4	NCT05976763	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2023 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Testing Continuous Versus Intermittent Treatment With the Study Drug Zanubrutinib for Older Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05976763	Population
5	NCT06029309	Alvaro Alencar MBICMAUoM. 2023 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Tafasitamab in Mantle Cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06029309	Population
6	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04477291	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT03162536	ArQule I. 2023 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) in Participants With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies (ARQ 531-101/MK-1026-001). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03162536	Intervention
8	NCT05681195	Baptist Health South Florida BeiGene. 2023 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib With Pemetrexed to Treat Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphomas. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05681195	Population
9	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03301181	Population
10	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03561298	Population
11	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04163523	Population
12	NCT04163783	BeiGene. 2019 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-BGB-3111 in Healthy Males. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04163783	Population
13	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03432884	Population
14	NCT03465059	BeiGene. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Healthy Subjects and Those With Impaired Liver Function. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03465059	Population
15	NCT04052854	BeiGene. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Single-Arm, Expanded Access Study of Zanubrutinib in Participants With B-cell Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04052854	Population
16	NCT04470908	BeiGene. 2021 Sep 1. ClinicalTrials.gov: The Effect of Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Males. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04470908	Population
17	NCT03206918	BeiGene. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03206918	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	NCT03189524	BeiGene. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Zanubrutinib in Chinese Participants With B-cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03189524	Studientyp
19	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03520920	Intervention
20	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03206970	Population
21	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03145064	Population
22	NCT04382586	BeiGene. 2022 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Covid-19 Infection and Pulmonary Distress Treatment With Zanubrutinib in Hospitalized Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04382586	Population
23	NCT02569476	BeiGene. 2022 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02569476	Studientyp
24	NCT03332173	BeiGene. 2022 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03332173	Population
25	NCT02343120	BeiGene. 2022 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02343120	Intervention
26	NCT02795182	BeiGene. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02795182	Intervention
27	NCT04551963	BeiGene. 2022 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Interaction Study of Zanubrutinib With Moderate and Strong CYP3A Inhibitors in Participants With B-Cell Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04551963	Population
28	NCT05547399	BeiGene. 2023 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Relative Bioavailability of Zanubrutinib Tablets Compared to Capsules and Effects of Food on the Pharmacokinetics of the Tablet in Healthy Adults. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05547399	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT03336333	BeiGene. 2023 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Zanubrutinib With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Previously Untreated CLL or SLL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03336333	Population
30	NCT04643470	BeiGene. 2023 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04643470	Population
31	NCT04436107	BeiGene. 2023 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib, in Combination With Lenalidomide, With or Without Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04436107	Population
32	NCT03846427	BeiGene. 2023 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03846427	Population
33	NCT03053440	BeiGene. 2023 Jun 9. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03053440	Population
34	NCT04116437	BeiGene. 2023 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04116437	Intervention
35	NCT05068440	BeiGene. 2023 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Treatment of CD79B Mutant Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Zanubrutinib. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05068440	Population
36	NCT05767398	BeiGene. 2023 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence of a Zanubrutinib Tablet Compared to Capsules in Healthy Adult Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05767398	Population
37	NCT04002297	BeiGene. 2023 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Zanubrutinib + Rituximab Versus Bendamustine + Rituximab in Participants With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04002297	Population
38	NCT03734016	BeiGene. 2023 Aug 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03734016	Population
39	NCT04172246	BeiGene. 2023 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04172246	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT04170283	BeiGene. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04170283	Intervention
41	NCT05100862	BeiGene. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05100862	Publikationstyp
42	NCT05707377	BeiGene. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Zanubrutinib in Participants With Primary Membranous Nephropathy. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05707377	Population
43	NCT05640102	BeiGene. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Observational Study Evaluating the Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Participants With Waldenström Macroglobulinemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05640102	Population
44	NCT04277637	BeiGene. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Study of Bcl-2 Inhibitor BGB-11417 in Participants With Mature B-Cell Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04277637	Intervention
45	NCT04282018	BeiGene. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04282018	Intervention
46	NCT06073821	BeiGene. 2023 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Study of Sonrotoclax (BGB-11417) Plus Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Venetoclax Plus Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06073821	Population
47	NCT05320575	Beijing FH. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib for HLH. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05320575	Population
48	NCT05922839	Chen Miao Peking Union Medical College Hospital. 2023 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in the Treatment of Relapsed/Refractory wAIHA. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05922839	Population
49	NCT05718869	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2023 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Tafasitamab and Zanubrutinib for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, TaZA CLL Study. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05718869	Population
50	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute. 2023 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Venetoclax in CLL (ZANU-VEN). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05168930	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05428670	Population
52	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05189197	Population
53	NCT05290337	Fudan University. 2022 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: ZR-CHOP in DLBCL With Specific Gene Abnormality. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05290337	Population
54	NCT04271956	German CLL Study Group. 2023 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tislelizumab for Treatment of Patients With Richter Transformation. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04271956	Population
55	NCT04515238	German CLL Study Group. 2023 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04515238	Population
56	NCT05478512	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell' Adulto. 2023 Jan 11. 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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05478512	Population
57	NCT04938297	Henan CH. 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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04938297	Population
58	NCT04668365	Henan CH. 2023 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With Standard Chemotherapy in the Treatment for Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04668365	Population
59	NCT06005870	Huazhong University of Science and Technology. 2023 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With R-CHOP in the Treatment of Newly Diagnosed DLBCL With p53 Protein Expression. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06005870	Population
60	NCT04463953	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Treatment Naive Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04463953	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
61	NCT05287984	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2022 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Followed Zanubrutinib Plus FCR / BR in Newly Diagnosed Symptomatic CLL/SLL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05287984	Population
62	NCT05914662	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Plus BR in Newly Diagnosed Symptomatic WM. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05914662	Population
63	NCT06021977	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Sep 1. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of Zanubrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06021977	Population
64	NCT05735834	International Extranodal Lymphoma Study Group (. 2023 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Comparison Between Rituximab Plus Zanubrutinib Versus Rituximab Monotherapy in Untreated SMZL Patients. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05735834	Population
65	NCT05326308	iOMEDICO AG BeiGene Switzerland GmbH. 2023 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia, Chronic Lymphocytic Leukemia and Marginal Zone Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05326308	Population
66	NCT05596097	LanZhou University Beigene (Beijing) Biotechnology Co. L. 2022 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Maintenance Therapy of DLBCL Patients With Initial Remission. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05596097	Population
67	NCT05887726	Liaoning Tumor Hospital & Institute. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With R-CHOP Regimen in the Treatment of Newly Diagnosed DLBCL With High-risk Factors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05887726	Population
68	NCT03740529	Loxo Oncology IELaC. 2023 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03740529	Population
69	NCT04666038	Loxo Oncology IELaC. 2023 Jul 3. 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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04666038	Population
70	NCT04662255	Loxo Oncology IELaC. 2023 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04662255	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
71	NCT04602598	Matthew CB. 2022 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04602598	Population
72	NCT02914938	MEI Pharma I. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non Hodgkin's Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02914938	Intervention
73	NCT03824483	Memorial Sloan Kettering Cancer Center BeiGene USA IRMGH. 2023 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03824483	Population
74	NCT05643235	Northwell H. 2022 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Implanted Loop Recorders for Detection and Management of Arrhythmia With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05643235	Population
75	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05202782	Intervention
76	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04743687	Population
77	NCT04899453	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Intravitreal MTX and ZR Regimen in Newly Diagnosed PVRL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04899453	Population
78	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04899570	Population
79	NCT05950490	Peking Union Medical College Hospital Beijing Tongren Hospital Southern Medical University. 2023 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Construction of Diagnosis and Treatment System for Primary Vitreoretinal Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05950490	Population
80	NCT05398224	Peking University. 2022 Mai 31. ClinicalTrials.gov: R-MTX-zanbrutinib in Secondary CNS Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05398224	Population
81	NCT05117814	Peking University People's Hospital. 2022 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Monotherapy in Relapsed/Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05117814	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
82	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05495828	Population
83	NCT05279872	Peking University People's Hospital. 2023 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib in Patients With ITP. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05279872	Population
84	NCT05369364	Peking University People's Hospital Beijing Hospital Navy General Hospital BBAGHQHoSUBTH. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: The Combination of Zanubrutinib and High-dose Dexamethasone as First-line Treatment in Adult Immune Thrombocytopenia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05369364	Population
85	NCT05369377	Peking University People's Hospital Beijing Hospital Navy General Hospital BBAGHQHoSUBTH. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Eltrombopag as Second-line Treatment in Adults With Primary Immune Thrombocytopenia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05369377	Population
86	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05486013	Population
87	NCT05940064	Peng Liu Shanghai Zhongshan Hospital. 2023 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Elderly Treatment-naive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05940064	Population
88	NCT05940051	Peng Liu Shanghai Zhongshan Hospital. 2023 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05940051	Population
89	NCT05665530	Prelude TB. 2023 Okt 2. ClinicalTrials.gov: A Study of PRT2527 as Monotherapy and in Combination With Zanubrutinib in Participants With R/R Hematologic Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05665530	Population
90	NCT05392257	Qingdao CH. 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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05392257	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
91	NCT06033820	RenJi H. 2023 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib+Lenalidomide+R-ICE in Relapsed/Refractory DLBCL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06033820	Population
92	NCT04705129	Ruijin H. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With Tislelizumab in the Treatment of r/r PMBCL and EBV+ DLBCL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04705129	Population
93	NCT04460248	Ruijin H. 2022 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib, Lenalidomide and Rituximab (ZR2) in Elderly Treatment-naive Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04460248	Population
94	NCT05348213	Ruijin H. 2022 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Novel Targeted Drugs Combined With R-ICE Regimen in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05348213	Population
95	NCT05896007	Ruijin H. 2023 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With Rituximab and Chemotherapy for Newly-Diagnosed PCNSLBCL Patients Intolerant to HSCT. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05896007	Population
96	NCT05179733	Ruijin Hospital Wuhan Union Hospital CNN. 2023 Mai 23. 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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05179733	Population
97	NCT05164770	Shandong PH. 2021 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Study of Zanubrutinib, Rituximab and Combination Chemotherapy in Newly-diagnosed Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05164770	Population
98	NCT05979948	Shanghai Changzheng Hospital RenJi Hospital Huashan Hospital Shanghai. 2023 Sep 14. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Clinical Trial to Evaluate Zanubrutinib Combined With BR (Bendamustine/Rituximab) Regimen in Subjects With Newly-diagnosed Waldenström's Macroglobulinemia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05979948	Population
99	NCT06067048	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2023 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Primary Cold Agglutinin Disease. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06067048	Population
100	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04736914	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04624958	Population
102	NCT05527912	Sun Yat-sen University. 2023 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Rituximab, Chidamide, Zanubrutinib-induced and CHOP Therapy. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05527912	Population
103	NCT05890352	SWOG Cancer Research Network National Cancer Institute (NCI) BeiGene Ipsen Incyte Corporation. 2023 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Study Adding Drugs to Usual Treatment for Large B-Cell Lymphoma That Returned or Did Not Respond to Treatment. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05890352	Population
104	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05504603	Population
105	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04835870	Population
106	NCT05797948	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 Apr 4. ClinicalTrials.gov: GZL Sequential CD19/CD22 CAR-T in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05797948	Population
107	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05200312	Population
108	NCT05939037	UMC UB. 2023 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Treatment in Patients With IgM Monoclonal Gammopathy and Antri-MAG Related Polyneuropathy. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05939037	Population
109	NCT05635162	University College LB. 2023 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Plus Rituximab for Patients With Indolent Mantle Cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05635162	Population
110	NCT06029166	University Hospital CUHMGHPEGPHHNMSAUHHCdLCHUd. 2023 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Cardiac Monitoring of Patients With BTK Inhibitors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06029166	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT05650723	Weill Medical College of Cornell University BeiGene Genentech I. 2023 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib and Venetoclax as Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With Response-based Obinutuzumab. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05650723	Population
112	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05356858	Population
113	NCT04850495	Yazeed Sawalha Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2023 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib in Combination With R-CHOP (ZaR-CHOP) for Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04850495	Population
114	NCT05214391	Zhang Lei Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2022 Jan 28. ClinicalTrials.gov: A Prospective, One-arm and Open Clinical Study of Zanubrutinib in the Treatment of Immune Thrombocytopenia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05214391	Population
115	NCT05199909	Zhang Lei MIOH&BDHC. 2023 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome With Secondary Thrombocytopenia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05199909	Population
116	NCT05290090	Zhejiang CH. 2023 Okt 13. ClinicalTrials.gov: ZR2 Followed by Immunochemotherapy in Elderly Patients With Newly-diagnosed DLBCL. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05290090	Population
117	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://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05506410	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
118	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
119	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
120	2018-001284-24	BeiGene L. 2019 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001284-24	Population
121	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
122	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	Intervention
123	2016-002980-33	BeiGene Ltd.. 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 Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33	Population
124	2022-002579-12	FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS. 2023 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Front-Line Venetoclax and Obinutuzumab combination followed by Venetoclax or Venetoclax and Zanubrutinib combination in patients with residual disease: a minimal residual disease (MRD) tailored treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002579-12	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
125	2021-000468-32	Kooperativn ls. 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
126	2018-002492-17	Universit ñt zu K . 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
127	2018-003270-27	Universit ñt zu K . 2020 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine fol-lowed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ve-n.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
128	NCT05873712	Adam K. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Zanubrutinib and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Richter’s Syndrome. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05873712	Population
129	NCT05976763	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: Testing Continuous Versus Intermittent Treatment With the Study Drug Zanubrutinib for Older Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05976763	Population
130	NCT06029309	Alvaro Alencar MD. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Zanubrutinib and Tafasitamab in Mantle Cell Lymphoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06029309	Population
131	NCT04458610	Anderson Cancer Center. 2023 Sep 26. 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
132	KCT0008562	Asan Medical Center. 2023 Aug 1. WHO ICTRP: Zanubrutinib in combination with Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ZR-ICE) in diffuse large B cell lymphoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0008562	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
133	ACTRN12619000024145	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: A pilot study to assess whether mutations detected in baseline marginal zone lymphoma are predictive of resistance to bruton tyrosine kinase (BTK) inhibition. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000024145	Population
134	NCT05681195	Baptist Health SF. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Zanubrutinib With Pemetrexed to Treat Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05681195	Population
135	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
136	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
137	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
138	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
139	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
140	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
141	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
142	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
143	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
144	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
145	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
146	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
147	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
148	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
149	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
150	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	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	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
152	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	Intervention
153	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	Population
154	NCT05547399	BeiGene. 2023 Feb 6. 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
155	NCT04643470	BeiGene. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643470	Population
156	NCT04436107	BeiGene. 2023 Jun 5. 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
157	NCT03846427	BeiGene. 2023 Jun 13. WHO ICTRP: Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846427	Population
158	NCT05767398	BeiGene. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: Bioequivalence of a Zanubrutinib Tablet Compared to Capsules in Healthy Adult Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05767398	Population
159	NCT05068440	BeiGene. 2023 Aug 2. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
160	NCT04116437	BeiGene. 2023 Aug 2. 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	Intervention
161	NCT03734016	BeiGene. 2023 Sep 4. 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
162	NCT04002297	BeiGene. 2023 Sep 4. 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
163	NCT04172246	BeiGene. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172246	Intervention
164	NCT04170283	BeiGene. 2023 Okt 3. 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	Intervention
165	NCT05100862	BeiGene. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05100862	Publikationstyp
166	NCT05707377	BeiGene. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Zanubrutinib in Participants With Primary Membranous Nephropathy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05707377	Population
167	NCT05640102	BeiGene. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Observational Study Evaluating the Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Participants With Waldenström Macroglobulinemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05640102	Population
168	NCT04277637	BeiGene. 2023 Okt 9. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
169	NCT04282018	BeiGene. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282018	Intervention
170	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
171	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
172	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
173	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
174	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	Intervention
175	JPRN-jRCT2080224959	BeiGene L. 2023 Aug 25. WHO ICTRP: A Phase ½ Study of Zanubrutinib in Japanese Patients With Mature B-Cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224959	Intervention
176	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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
177	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
178	ChiCTR2200058236	Beijing Chaoyang Hospital CMU. 2023 Mrz 12. WHO ICTRP: Clinical study of Zanubrutinib, cyclophosphamide and dexamethasone regimen the treatment of newly diagnosed and progressed waldenstrom macroglobulinemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200058236	Population
179	NCT05320575	Beijing FH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Zanubrutinib for HLH. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320575	Population
180	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
181	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
182	ChiCTR2100054731	Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University-Henan Cancer Hospital. 2022 Dez 5. WHO ICTRP: Zanubrutinib for maintenance treatment of mantle cell lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054731	Population
183	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
184	NCT05922839	Chen M. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Zanubrutinib in the Treatment of Relapsed/Refractory wAIHA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05922839	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
185	NCT05718869	City of Hope Medical Center. 2023 Feb 13. WHO ICTRP: Tafasitamab and Zanubrutinib for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, TaZA CLL Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05718869	Population
186	NCT05168930	Dana-Farber Cancer Institute. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Zanubrutinib and Venetoclax in CLL (ZANU-VEN). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05168930	Population
187	NCT04271956	German CLL Study Group. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tisnelizumab for Treatment of Patients With Richter Transformation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04271956	Population
188	NCT04515238	German CLL Study Group. 2023 Okt 9. 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
189	NCT05478512	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2023 Jan 23. 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
190	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
191	NCT04668365	Henan CH. 2023 Mai 29. 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
192	ChiCTR2200060868	He'nan CH. 2023 Mrz 26. WHO ICTRP: Efficacy and safety of zanubrutinib in the treatment of persistent or chronic primary immune thrombocytopenia: a single arm, multicenter, exploratory phase II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200060868	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
193	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
194	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
195	ChiCTR2200065917	Huashan Hospital FU. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Maintenance therapy of Zanubrutinib for primary central nervous system lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065917	Population
196	NCT06005870	Huazhong University of Science and Technology. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Zanubrutinib Combined With R-CHOP in the Treatment of Newly Diagnosed DLBCL With p53 Protein Expression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06005870	Population
197	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
198	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
199	NCT05914662	Institute of Hematology;Blood DH. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: Zanubrutinib Plus BR in Newly Diagnosed Symptomatic WM. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05914662	Population
200	NCT06021977	Institute of Hematology;Blood DH. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: The Safety and Efficacy of Zanubrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06021977	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
201	NCT05735834	International Extranodal Lymphoma Study Group (. 2023 Feb 27. WHO ICTRP: Comparison Between Rituximab Plus Zanubrutinib Versus Rituximab Monotherapy in Untreated SMZL Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05735834	Population
202	NCT05326308	iOMEDICO AG. 2023 Mrz 13. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia, Chronic Lymphocytic Leukemia and Marginal Zone Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05326308	Population
203	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
204	NCT05596097	LanZhou University. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Maintenance Therapy of DLBCL Patients With Initial Remission. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05596097	Population
205	NCT05887726	Liaoning TH;Institute. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: Zanubrutinib Combined With R-CHOP Regimen in the Treatment of Newly Diagnosed DLBCL With High-risk Factors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05887726	Population
206	NCT04662255	Loxo Oncology I. 2023 Okt 9. 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
207	NCT04602598	Matthew CB. 2022 Nov 7. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602598	Population
208	NCT02914938	MEI Pharma I. 2023 Mai 15. 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
209	NCT03824483	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2023 Sep 26. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
210	ACTRN12622000547741	Monash University. 2023 Mrz 13. WHO ICTRP: BICICL: BTK and Immune Checkpoint Inhibitor in Central Nervous System (CNS) Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000547741	Population
211	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	Intervention
212	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
213	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
214	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
215	NCT05398224	Peking University. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: R-MTX-zanbrutinib in Secondary CNS Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05398224	Population
216	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
217	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
218	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
219	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
220	ChiCTR2200060370	Peking University Third Hospital. 2023 Mrz 26. WHO ICTRP: A prospective, open, multicenter clinical observational study of Zanubrutinib combined with chemotherapy in the initial treatment of MCD subtypes of extranodal diffuse large B-cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200060370	Population
221	NCT05940064	Peng L. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Elderly Treatment-naive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05940064	Population
222	NCT05940051	Peng L. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05940051	Population
223	NCT05665530	Prelude T. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: A Study of PRT2527 as Monotherapy and in Combination With Zanubrutinib in Participants With R/R Hematologic Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05665530	Population
224	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
225	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
226	NCT06033820	RenJi H. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Zanubrutinib+Lenalidomide+R-ICE in Relapsed/Refractory DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06033820	Population
227	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
228	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
229	NCT05348213	Ruijin H. 2023 Jan 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
230	NCT05179733	Ruijin H. 2023 Mai 29. 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
231	NCT05896007	Ruijin H. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Zanubrutinib Combined With Rituximab and Chemotherapy for Newly-Diagnosed PCNSLBCL Patients Intolerant to HSCT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05896007	Population
232	ChiCTR2300068152	Ruijin Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: A single arm, open label, multicenter study of zanubrutinib combined with bendamustine in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300068152	Population
233	ChiCTR2200061265	Shandong CH. 2023 Mrz 26. WHO ICTRP: A prospective multicenter clinical study of Zanubrutinib Followed Zanubrutinib Plus FCR in Newly Diagnosed Symptomatic CLL/SLL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061265	Population
234	NCT05979948	Shanghai CH. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: A Phase 2 Clinical Trial to Evaluate Zanubrutinib Combined With BR (Bendamustine/Rituximab) Regimen in Subjects With Newly-diagnosed Waldenström's Macroglobulinemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05979948	Population
235	ChiCTR2300072657	Sir Run Run Shaw Hospital CoMZU. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: An open single arm clinical study of combination of zanubrutinib and intrathecal chemotherapy in preventing central nervous system recurrence of diffuse large B-cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300072657	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
236	NCT06067048	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Zanubrutinib in Primary Cold Agglutinin Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06067048	Population
237	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
238	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
239	NCT05527912	Sun Yat-sen University. 2023 Mai 1. WHO ICTRP: A Phase II Study of Rituximab, Chidamide, Zanubrutinib-induced and CHOP Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05527912	Population
240	NCT05890352	SWOG Cancer RN. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Study Adding Drugs to Usual Treatment for Large B-Cell Lymphoma That Returned or Did Not Respond to Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05890352	Population
241	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
242	ChiCTR2200063452	The First Affiliated Hospital CoMZU. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Clinical study of RCHOP combined with Zanubrutinib regimen in DLBCL of MCD subtype. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063452	Population
243	ChiCTR2200062052	The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Canceled by the investigator. Observational study of tislelizumab combined with zanubrutinib, lenalidomide, obinutuzumab, methotrexate, and temozolomide in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062052	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
244	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
245	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
246	ChiCTR2200055483	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 Feb 6. WHO ICTRP: A clinical study on the efficacy and safety of R-CHOP/BR+Zanubrutinib in the first-line treatment of young mantle cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200055483	Population
247	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
248	ChiCTR2300071433	The First Affiliated Hospital ZUSoMZU. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: Clinical trial of Zanubrutinib With Obinutuzumab as First-Line Treatment in Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071433	Population
249	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
250	ChiCTR2200057058	The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: A Single-Arm Prospective Exploratory Clinical Study Of Zanubrutinib Combined With Rituximab In The Treatment Of Steroid-Ineffective Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057058	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
251	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
252	ChiCTR2200066961	The Third People's Hospital of Fujian Province. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: An exploratory clinical study of Selinexor combined with zanubrutinib and Rituximab in the treatment of relapsed/refractory senile DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200066961	Population
253	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
254	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
255	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
256	NCT05635162	University College L. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Zanubrutinib Plus Rituximab for Patients With Indolent Mantle Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05635162	Population
257	ISRCTN90634455	University of Birmingham. 2023 Mrz 13. 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
258	NCT05939037	Utrecht UMC. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Zanubrutinib Treatment in Patients With IgM Monoclonal Gammopathy and Antri-MAG Related Polyneuropathy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05939037	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
259	NCT05650723	Weill Medical College of Cornell University. 2023 Jun 5. WHO ICTRP: Zanubrutinib and Venetoclax as Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With Response-based Obinutuzumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05650723	Population
260	ChiCTR2100054552	West China Hospital of Sichuan University. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Ö_oEfficacy and safety of Zanubrutinib in combination with R-CHOP in newly diagnosed non-GCB DLBCL patients who are PET positive after two cycles of R-CHOP treatment: a single-arm, open-label, prospective follow-up study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054552	Population
261	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
262	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
263	NCT04850495	Yazeed S. 2023 Jun 20. 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
264	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
265	NCT05199909	Zhang Lei MD. 2023 Feb 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
266	NCT05290090	Zhejiang CH. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: ZR2 Followed by Immunochemotherapy in Elderly Patients With Newly-diagnosed DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05290090	Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 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 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ROSEWOOD (BGB-3111-212; NCT03332017)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Obinutuzumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r FL, mindestens zwei systemischen Therapien erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: unverblindet Design: zweiarmig, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (22.12.2017) 44 Patienten wurden gemäß Amendment 1 des Protokolls in die Studie aufgenommen. Die wichtigsten Änderungen an der Durchführung der Studie, die mit Amendment 1 (22.12.2017) eingeführt wurden, waren die folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Ersetzung von "BGB-3111" durch den internationalen Markennamen Zanubrutinib. • Es wurde hinzugefügt, dass Patienten in Behandlungsarm B, bei denen die Krankheit während der Obinutuzumab-Monotherapie fortschritt, für eine Crossover-Behandlung mit Zanubrutinib + Obinutuzumab in Frage kamen. • Erklärungen hinzugefügt, um klarzustellen, wie und wann Tumorbeurteilungen durchgeführt wurden. • Die Definition der ausreichenden Organfunktion für das Einschlusskriterium 10 wurde geändert. • Präzisierung des Einschlusskriteriums 11, um die Definition von Frauen im gebärfähigen Alter gemäß den Leitlinien der Clinical Trial Facilitation Group hinzuzufügen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Sicherheitshinweise für Patienten mit potenziellen hämatologischen oder nicht-hämatologischen Toxizitäten. • Textänderung, um sicherzustellen, dass die Abstufungen für UE im eCRF erfasst werden. • Klärung der Meldung von nicht behandlungsnotwendigen UE und SUE. • Änderung zum 'Studiendesign': Nach dem Ermessen des Prüfarztes können Patienten im Behandlungsarm B eine Crossover-Behandlung mit Zanubrutinib + Obinutuzumab erhalten, wenn die Krankheit fortschreitet oder sie nach zwölf Zyklen nicht mit einem CR oder PR auf die Therapie ansprechen. • Textänderung zu "Studienbeurteilungen": Tumorbeurteilungen, einschließlich bildgebender Untersuchungen, werden beim Screening, alle drei Zyklen für 24 Monate, dann alle sechs Monate für 24 Monate und dann jährlich zur Krankheitsprogression durchgeführt. Alle bekannten Krankheitsherde müssen beim Screening dokumentiert und bei jeder nachfolgenden Tumorbeurteilung neu bewertet werden. Alle Patienten müssen sich beim Screening einem PET-CT-Scan unterziehen. Patienten, deren Krankheit beim Screening nicht PET-avid ist, werden nur durch CT-basierte Untersuchungen verfolgt. Bei Patienten, deren Erkrankung beim Screening PET-avid ist, werden PET-CT und CT-basierte Untersuchungen wie folgt kombiniert: <ul style="list-style-type: none"> ○ PET-CT-Scans sind erforderlich zum Screening, am Ende der Zyklen 3, 6 und 12, und zur Bestätigung eines Ergebnisses des CT-Scans (CR/PR oder Krankheitsprogression) ○ CT-Scans mit Kontrastmittel sind erforderlich bei allen anderen Beurteilungen des Tumoransprechens • Einschlusskriterium 10 wurde geändert: Angemessene Organfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ $ANC \geq 1000/mm^3$, es sei denn, die Neutropenie ist nach Einschätzung des Prüfarztes unmittelbar auf ein aktives Lymphom zurückzuführen; in diesem Fall muss die $ANC \geq 750/mm^3$ sein ○ Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (gemäß geschätzt nach der Cockcroft-Gault- oder MDRD-Gleichung oder gemessen durch nuklearmedizinische Nuklearmedizinische Untersuchung oder 24-Stunden-Urinsammlung) • Änderung der bildgebenden Beurteilungen: Die Screening-Befunde entscheiden darüber, ob die Patienten mit kontrastverstärktem PET-CT oder nur mit kontrastverstärktem CT weiterverfolgt werden (d. h. eine Erkrankung, die nicht PET-avid ist, kann mit kontrastverstärktem CT allein weiterverfolgt werden). Im Idealfall und je nach den verfügbaren Bildgebungsgeräten sollte die kontrastverstärkte CT mit der PET bei einem einzigen Besuch kombiniert werden. Ein kombiniertes PET/CT kann nur dann anstelle eines CT mit Kontrastmittel verwendet werden, wenn das CT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des kombinierten PET/CT mit diagnostischer Qualität durchgeführt wurde und Kontrastmittel verabreicht wird. PET/CT-Untersuchungen sind beim Screening und nach den Zyklen 3, 6 und 12 erforderlich. Ein PET/CT-Scan sollte auch zur Bestätigung der CR- oder PR-Bewertung durchgeführt werden. Die CT mit Kontrastmittel wird zu allen anderen anderen Zeitpunkten der Tumorbeurteilung durchgeführt (siehe Anhang 11, Zeitplan der Untersuchungen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen zur Zanubrutinib-Dosisreduzierung bei hämatologischer Toxizität. Angabe, dass die Dosierung bei Neutropenie oder Thrombozytopenie, die zehn Tage statt sieben Tage andauert, und bei Thrombozytopenie in Verbindung mit erheblichen Blutungen ausgesetzt wird. Beim ersten Auftreten einer hämatologischen Toxizität kann die Behandlung mit der vollen Dosis wieder aufgenommen werden, sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist. Tritt dasselbe Ereignis erneut auf, wird die Behandlung bei Patienten mit einer um eine Dosisstufe niedrigeren Dosis fortgesetzt, sobald die Toxizität auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist. Es sind maximal zwei Dosisreduzierungen zulässig. Patienten mit einer Thrombozytopenie \geq Grad 3, die mit erheblichen Blutungen einhergeht, die eine medizinische Intervention erfordern, sollten mit dem klinischen Monitor besprochen werden. • Änderungen zur Zanubrutinib-Dosisreduzierung bei nicht-hämatologischer Toxizität. Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten \geq Grad 3 (außer Vorhofflimmern oder Bluthochdruck, der mit oralen Medikamenten ausreichend kontrolliert wird) oder asymptomatischen Laborereignissen (Laborereignisse, die auf eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung hinweisen, werden nicht als asymptomatische Laborereignisse betrachtet), bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung mit dem Studienmedikament vermutet wird, wird das Studienmedikament so lange abgesetzt, bis eine Besserung auf \leq Grad 1 eintritt, und dann in der ursprünglichen Dosierung wieder aufgenommen. Zanubrutinib sollte bei jeder intrakraniellen Blutung dauerhaft abgesetzt werden. • Änderungen zur Nachverfolgung von UE und SUE. Alle Änderungen des Schweregrads von UE/SUE müssen in den entsprechenden UE- oder SUE-eCRF-Seiten aktualisiert werden; sowohl Erhöhungen als auch Verminderungen des Schweregrads werden mit aktualisierten Anfangs- und Enddaten erfasst. • Änderungen zum Berichtszeitraum für UE. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, aber vor der Verabreichung des Studienmedikaments sind nur UEs und SUEs, die durch den vom Studienprotokoll vorgeschriebenen Intervention (z. B. Biopsie) verursacht wurden, zu melden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 2 (04.02.2019)</p> <p>47 Patienten wurden im Rahmen von Amendment 2 des Protokolls in die Studie aufgenommen. Die wichtigsten Änderungen bei der Durchführung der Studie, die mit Amendment 2 (04.02.2019) eingeführt wurden, waren die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Einschlusskriterium 4c wurde geändert, um einen Hinweis aufzunehmen, wonach Patienten in Südkorea eine vorherige Bendamustin-Therapie erhalten haben müssen oder von ihrem behandelnden Arzt als medizinisch nicht geeignet für eine Bendamustin-Therapie eingestuft wurden. • Das Einschlusskriterium 5 wurde geändert, um die Anforderung zu streichen, dass bei den Patienten innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression auftreten muss. Diese Änderung wurde vorgenommen, um mit kürzlich zugelassenen Arzneimitteln übereinzustimmen, bei denen die Definition der Population ausschließlich auf der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien beruhte. • Das Ausschlusskriterium 21 wurde hinzugefügt, um Patienten auszuschließen, die eine laufende Kortikosteroidbehandlung benötigen. • Hinweise zur Prophylaxe von opportunistischen Infektionen wurden hinzugefügt. • Der Abschnitt 1.3.2.3. Sicherheitspharmakologie wurde hinzugefügt. Daten aus Arzneimittelinteraktionsstudien (BGB-3111-104 & BGB- 3111-108) wurden ergänzt. • Es wurde der Stratifikationsfaktor geografische Region (China versus Nicht-China) hinzugefügt. • Tumorbeurteilungen, einschließlich bildgebender Untersuchungen, werden beim Screening alle zwölf Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 für 24 Monate und dann jährlich bis zum Fortschreiten der Krankheit durchgeführt. • Das Einschlusskriterium 12 wurde ergänzt. Zusätzliche Anforderung, dass hormonelle Verhütungsmittel mit Barrieremethoden kombiniert verwendet werden müssen. Es wurde die Definition des postmenopausalen Status ergänzt. Klargestellt, dass abstinenten männlichen Patienten an der Studie teilnehmen können. • Änderung Ausschlusskriterium 5. Der Zeitraum für eine Vorherige Malignität wurde von fünf auf zwei Jahre reduziert. • Appendix 8 (Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und/oder Torsade-de-Pointes-Tachykardie auslösen können) wurde entfernt. • Urinanalysen wurden aus der Liste der Labortests gestrichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 3 (30.06.2019)</p> <p>115 Patienten wurden im Rahmen von Amendment 3 des Protokolls in die Studie aufgenommen. Die wichtigsten Änderungen bei der Durchführung der Studie, die mit Amendment 3 (30.06.2019) eingeführt wurden, war die folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ein Fehler in der Häufigkeit der Tumorbeurteilungen (einschließlich bildgebender Untersuchungen) korrigiert: Alle zwölf Wochen ab Zyklus 1 Tag 1 für 24 Monate, dann alle 24 Wochen für 24 Monate und dann jährlich bis zur Krankheitsprogression. • Für Patienten in Südkorea wurde das Einschlusskriterium 4c angepasst: Der Zusatz, dass die Patienten vom behandelnden Arzt als medizinisch nicht geeignet für eine Bendamustin-Therapie eingestuft werden konnten, wurde entfernt. • Das Einschlusskriterium 12 wurde wie folgt aktualisiert: Männliche Patienten sind teilnahmeberechtigt, wenn sie abstinent (wie oben definiert) oder vasktomiert sind oder wenn sie sich bereit erklären, während des Behandlungszeitraums der Studie und für ≥ 90 Tage nach der letzten Zanubrutinib-Dosis oder 18 Monate nach der letzten Obinutuzumab-Dosis, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, eine Barriereverhütung in Kombination mit anderen oben beschriebenen Methoden anzuwenden. • Die folgenden Änderungen wurden für Nachuntersuchung zur Sicherheit vorgenommen: Bei allen Patienten, die Zanubrutinib dauerhaft absetzen, wird 30 (± 7) Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine Nachuntersuchung zur Sicherheit durchgeführt, um UE zu erfassen, einschließlich UE, die nach dem Absetzen der Studienbehandlung aufgetreten sind oder fortbestehen. Für den Behandlungsarm Obinutuzumab-Monotherapie (Behandlungsarm B) findet die Nachuntersuchung zur Sicherheit 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments statt. <p>Amendment 4 (18.08.2021)</p> <p>Im Rahmen von Amendment 4 des Protokolls wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen, da die Rekrutierung abgeschlossen war. Die wichtigsten Änderungen an der Durchführung der Studie, die in Amendment 4 (18.08.2021) eingeführt wurden, waren die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Zeitpunkts der primären Wirksamkeitsanalyse von neun Monaten auf drei Monate nach Randomisierung des letzten Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patienten müssen alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 2. Histologisch bestätigte Diagnose von FL (Grad 1, 2 oder 3a) auf der Grundlage der WHO-Klassifikation 2008 für Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes 3. ≥ 2 vorherige systemische Behandlungen gegen FL 4. Vorherige Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper und einer geeigneten Kombinationstherapie auf Alkylanzienbasis, einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a. Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon b. Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon c. Bendamustin + Rituximab 5. Krankheitsprogression nach Abschluss der letzten Therapie oder refraktäre Erkrankung, definiert als Ausbleiben einer CR oder PR unter der letzten Therapie, und die letzte Therapie war eine geeignete systemische Zweitlinientherapie (oder später) für FL 6. Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, definiert als ≥ 1 nodale Läsion mit einem längsten Durchmesser von > 2 cm oder ≥ 1 extranodale Läsion mit einem längsten Durchmesser von > 1 cm 7. Vorhandensein von Archivgewebe, das die Diagnose von FL bestätigt (oder, falls kein Archivgewebe verfügbar war, war eine Kopie des Pathologieberichts erforderlich, der die Diagnose von FL bestätigt) 8. ECOG PS von 0, 1 oder 2 9. Lebenserwartung ≥ 6 Monate 10. Adäquate Organfunktion definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. $ANC \geq 1000/mm^3$, es sei denn, der Prüfarzt hat festgestellt, dass die Neutropenie direkt auf ein aktives Lymphom zurückzuführen ist; in diesem Fall muss die $ANC \geq 750/mm^3$ sein b. Thrombozyten $> 50.000/mm^3$ (ohne Wachstumsfaktorunterstützung oder Transfusion innerhalb von 7 Tagen) c. Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (geschätzt nach der Cockcroft-Gault- oder MDRD-Gleichung oder gemessen durch eine nuklearmedizinische Untersuchung oder eine 24-Stunden-Urinsammlung) d. AST/ALT/Serum-Glutamat-Brenztraubentransaminase $\leq 3,0$ x ULN) e. Gesamtbilirubin im Serum $< 2,0$ x ULN (außer bei nachgewiesenem Gilbert-Syndrom) 11. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, für die Dauer der Studie und für ≥ 90 Tage nach der letzten Dosis Zanubrutinib oder 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeleitet wurden. Eine Frau galt nach der Menarche und bis zum Eintritt in die Postmenopause als gebärfähig, d. h. als fruchtbar, es sei denn, sie war dauerhaft steril. Zu den dauerhaften Sterilisationsmethoden gehörten die Hysterektomie, die bilaterale Salpingektomie und die bilaterale Oophorektomie. Zu den hochwirksamen Verhütungsmethoden gehörten die folgenden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Empfängnisverhütung in Verbindung mit der Hemmung des Eisprungs b. Oral, intravaginal oder transdermal c. Ausschließlich gestagenhaltige hormonelle Verhütung in Verbindung mit einer Hemmung des Eisprungs d. Oral, injizierbar, implantierbar e. Ein Intrauterinpessar f. Intrauterines Hormonfreisetzungssystem g. Beidseitiger Eileiterverschluss h. Vasektomierter Partner i. Sexuelle Abstinenz (definiert als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während des gesamten mit der Studienbehandlung verbundenen Risikobereichs, beginnend am Tag vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, für die Dauer der Studie und für ≥ 90 Tage nach der letzten Zanubrutinib-Dosis oder 18 Monate nach der letzten Obinutuzumab-Dosis, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist). Völlige sexuelle Enthaltbarkeit sollte nur dann als Verhütungsmethode angewandt werden, wenn sie mit dem üblichen und bevorzugten Lebensstil der Patienten übereinstimmt. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden), die Erklärung der Abstinenz für die Dauer der Exposition gegenüber dem Prüfpräparat und der Entzug waren keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Zu beachten ist, dass die Barriereverhütung (einschließlich männlicher und weiblicher Kondome mit oder ohne Spermizid) nicht als hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung angesehen wurde und dass diese Methode, falls sie angewandt wurde, in Kombination mit einer anderen oben aufgeführten akzeptablen Methode angewandt worden sein muss. Bei Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmittel wie Antibabypillen oder Verhütungspillen verwenden, muss eine zweite Barriereverhütungsmethode der Empfängnisverhütung (z. B. Kondome) angewendet worden sein. Als postmenopausal wurde definiert, dass seit zwölf Monaten keine Menstruation mehr auftrat, ohne dass eine andere medizinische Ursache vorlag. Ein hoher Follikel-stimulierender Hormonspiegel im postmenopausalen Bereich konnte zur Bestätigung eines postmenopausalen Zustands bei Frauen herangezogen werden, die keine hormonelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütung oder Hormonersatztherapie verwendeten. In Ermangelung einer zwölfmonatigen Amenorrhoe war jedoch eine einzige Messung des follikelstimulierenden Hormons nicht ausreichend.</p> <p>12. Männliche Patienten waren teilnahmeberechtigt, wenn sie abstinent (wie oben definiert) oder vasektomiert waren, oder wenn sie der Anwendung einer Barriere-Kontrazeption in Kombination mit anderen oben beschriebenen Methoden während des Behandlungszeitraums der Studie und für ≥ 90 Tage nach der letzten Zanubrutinib-Dosis oder 18 Monate nach der letzten Obinutuzumab-Dosis zustimmten, je nachdem, welcher Zeitraum länger war.</p> <p>13. Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben, und Fähigkeit, die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu erfüllen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Jeder der folgenden Punkte wurde als Ausschlusskriterium für die Studie betrachtet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte Beteiligung des zentralen Nervensystems durch Leukämie oder Lymphome 2. Anzeichen einer Transformation von FL zu DLBCL oder einer anderen aggressiven Histologie (z. B. große Zellen bei der Biopsie oder hohe PET-Avidität in einem einzelnen Knoten bei der PET-Untersuchung) 3. Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss 4. Vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor 5. Frühere bösartige Erkrankungen innerhalb der letzten zwei Jahre, mit Ausnahme von kurativ behandeltem Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächlichem Blasenkrebs, Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses oder der Brust oder lokalisiertem Prostatakrebs mit Gleason-Score 6 6. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich der folgenden: <ol style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der Untersuchung b. Instabile Angina pectoris innerhalb von drei Monaten vor dem Screening c. Stauungsinsuffizienz der New York Heart Association Klasse III oder IV d. Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte (z. B. anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Torsades de pointes) e. QTcF > 480 Millisekunden nach der Formel von Fridericia f. Vorgeschichte eines Mobitz-II-Herzblocks zweiten oder dritten Grades ohne permanenten Herzschrittmacher g. Unkontrollierter Bluthochdruck, der durch mindestens 2 aufeinanderfolgende Blutdruckmessungen mit einem systolischen Blutdruck

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von > 170 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von > 105 mmHg beim Screening nachgewiesen wird</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Schwere Blutungsstörungen wie Hämophilie A, Hämophilie B, von-Willebrand-Krankheit oder spontane Blutungen in der Vorgeschichte, die eine Bluttransfusion oder einen anderen medizinischen Eingriff erfordern 8. Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer intrakraniellen Blutung innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments 9. Schwere oder schwächende Lungenerkrankung 10. Unfähigkeit, Kapseln zu schlucken, oder Erkrankungen, die die Magen-Darm-Funktion erheblich beeinträchtigen, wie z. B. Malabsorptionssyndrom, Resektion des Magens oder des Dünndarms, bariatrische Operationen, symptomatische entzündliche Darm-erkrankungen oder teilweiser oder vollständiger Darm-verschluss 11. Aktive Pilz-, bakterielle und/oder virale Infektionen, die eine systemische Therapie erfordern 12. Grundlegende medizinische Bedingungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Verabreichung des Studienmedikaments gefährlich machen oder die Interpretation der Sicherheits- oder Wirksamkeits-ergebnisse erschweren 13. Bekannte HIV-Infektion oder serologischer Status, der auf eine aktive Hepatitis-B- oder -C-Infektion hinweist, wie folgt: <ol style="list-style-type: none"> a. Vorhandensein von HBsAg oder HBcAb. Patienten mit vorhandenem HBcAb, aber ohne HBsAg, waren teilnahmeberechtigt, wenn HBV-DNA nicht nachweisbar war (< 20 IU/mL) und wenn sie bereit waren, sich einer monatlichen Überwachung auf HBV-Reaktivierung zu unterziehen. b. Vorhandensein von HCV-Antikörpern. Patienten mit vorhandenen HCV-Antikörpern waren teilnahmeberechtigt, wenn die HCV-RNA nicht nachweisbar war (< 15 IU/mL). 14. Größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments 15. Schwangere oder stillende Frauen 16. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments 17. Anhaltende Alkohol- oder Drogenabhängigkeit 18. Überempfindlichkeit gegen Zanubrutinib oder Obinutuzumab oder einen der sonstigen Bestandteile der Studienmedikamente 19. Laufende Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder -Induktor 20. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie 21. Notwendigkeit einer laufenden Kortikosteroid-Behandlung. HINWEIS: Systemische Kortikosteroide müssen mindestens 5 Tage vor dem Tag der Einnahme des ersten Studienmedikaments vollständig abgesetzt worden sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch an 83 Studienzentren in den 17 Ländern (Australien, Bulgarien, Weißrussland, Kanada, China, Tschechische Republik, Deutschland, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Südkorea, Neuseeland, Polen, Russland, Taiwan, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg Zanubrutinib (2 x 80 mg Kapseln BID) zur oralen Einnahme in Kapselform Obinutuzumab (1.000 mg) wurde intravenös an den Tagen 1, 8 und 15 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 und anschließend alle 8 Wochen verabreicht. Nach Ermessen des Prüfarztes kann Obinutuzumab an Tag 1 (100 mg) und an Tag 2 (900 mg) des Zyklus 1 intravenös verabreicht worden sein, anstatt 1.000 mg an Tag 1 des Zyklus 1. <p>Arm B: Obinutuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Obinutuzumab (1.000 mg) wurde intravenös an den Tagen 1, 8 und 15 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 und anschließend alle 8 Wochen verabreicht. Nach Ermessen des Prüfarztes kann Obinutuzumab an Tag 1 (100 mg) und an Tag 2 (900 mg) des Zyklus 1 intravenös verabreicht worden sein, anstatt 1.000 mg an Tag 1 des Zyklus 1.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtansprechen (ORR) beurteilt durch ICR <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR beurteilt durch den Prüfarzt DOR beurteilt durch ICR und den Prüfarzt PFS beurteilt durch ICR und den Prüfarzt OS Rate des CR oder des vollständigen metabolischen Ansprechens beurteilt durch ICR und den Prüfarzt Zeit bis zum Ansprechen beurteilt durch ICR und den Prüfarzt Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30 and EQ-5D-5L) Sicherheitsparameter, einschließlich UE, SUE, UE von besonderem Interesse, klinischer Labortests, körperlicher Untersuchungen und Vitalparameter Pharmakokinetische Parameter <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR beurteilt durch den Prüfarzt im Obinutuzumab-Behandlungsarm nach Crossover in den Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung des Stichprobenumfangs basierte auf dem Vergleich des primären Endpunkts des ORR in der ITT-Analysegruppe. Unter der Annahme von $ORR_A = 0,55$ und $ORR_B = 0,30$ sollten 210 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 (140 Patienten in Arm A und 70 Patienten in Arm B) eingeschlossen werden, um eine Aussagekraft von etwa 91 % bei der Prüfung von ORR_A gegenüber ORR_B unter Verwendung einer normalen Annäherung an die Binomialverteilung mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 mit Kontinuitätskorrektur zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Für diese Studie war keine Interimsanalyse vorgesehen.</p> <p>Therapieabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression • Jedes nicht tolerierbare UE, das durch medizinische Standardmaßnahmen nicht verbessert werden kann oder zu einem unangemessenen Risiko für den Patienten führen würde • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Entscheidung des Prüfarztes • Andere <p>Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Tod • Studienabbruch durch den Sponsor • Andere
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach Einholung der Einverständniserklärung griffen die Mitarbeiter des Studienzentrums auf das IRT-System zu, um einem potenziellen Studienteilnehmer eine eindeutige Patientenummer zuzuweisen. Die Patientennummern wurden in chronologischer Reihenfolge vergeben, beginnend mit der niedrigsten Nummer. Sobald eine Patientenummer einem Patienten zugewiesen war, wurde sie keinem anderen Patienten mehr zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten werden mittels IRT-Systems anhand permutierter Blockrandomisierung randomisiert. Stratifizierung nach: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 - 3 vs. > 3) • Refraktärer Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein) • Geografische Region (China versus Nicht-China)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT-Systems. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> Die Aufnahme der Patienten erfolgt in den jeweiligen Studienzentren Die Randomisierung der Patienten erfolgt mittels IRT-Systems in die Behandlungsarme A (Zanubrutinib + Obinutuzumab) und B (Obinutuzumab)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> a) Nein b) Nein c) Ja (IRC)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> ITT Analysis Set Alle in die Studie aufgenommenen Patienten, die mittels IRT-Systems einem Behandlungsarm zugeordnet werden. Die ITT-Population ist die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen. Safety Analysis Set Alle Patienten, die mind. eine Dosis der entsprechenden Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden der Behandlungsgruppe zugeteilt, die der tatsächlich erhaltenen Behandlung entspricht. Das Safety Analyse Set wird für die Sicherheitsanalysen verwendet. Per-Protocol Analysis Set Alle Patienten, die mind. eine Studienmedikation erhalten haben und bei denen keine großen Studienprotokollabweichungen vorgekommen sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • PK-Analysis Set Alle mit Zanubrutinib-behandelten Patienten für die mindestens eine post-Baseline PK-Konzentrationsmessung vorliegt. • Primäre Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR beurteilt durch ICR <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach den Randomisierungsstratifizierungskriterien (Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 – 3 vs. > 3), refraktärer Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein), geografische Region (China vs. Nicht-China)) ○ Zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 ○ Schätzung des ORR mit zugehörigem 95 % Clopper-Pearson KI • Sekundäre Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR beurteilt durch den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Zanubrutinib + Obinutuzumab vs. Obinutuzumab mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach den Randomisierungsstratifizierungskriterien (Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 – 3 vs. > 3), refraktärer Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein), geografische Region (China vs. Nicht-China)) ○ Zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 ○ Schätzung des ORR mit zugehörigem 95 % Clopper-Pearson KI ○ DOR beurteilt durch ICR und den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95 % KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach den Randomisierungsstratifizierungskriterien (Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 - 3 vs. > 3), refraktärer Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein), geografische Region (China vs. Nicht-China)) ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve ○ PFS beurteilt durch ICR und den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95 % KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach den Randomisierungsstratifizierungskriterien (Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 - 3 vs. > 3), refraktärer Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein), geografische Region (China vs. Nicht-China)) ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve ○ Die Zensierungsregeln für PFS erfolgen gemäß dem FDA-Leitfaden für Industrie • OS <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95 % KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell stratifiziert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach den Randomisierungsstratifizierungskriterien (Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 - 3 vs. > 3), refraktärer Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein), geografische Region (China vs. Nicht-China))</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve • Rate des CR oder des vollständigen metabolischen Ansprechens beurteilt durch ICR und den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mit dem exakten Test von Fisher. ○ Schätzung des CR mit zugehörigem 95 % Clopper-Pearson KI • Zeit bis zum Ansprechen beurteilt durch ICR und den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistik • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30 and EQ-5D-5L) <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Statistik ○ Berechnung von Rücklaufquoten ○ Nutzung des MMRM, um fehlende Daten zu berücksichtigen <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den primären Endpunkt der ORR können die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR unter Verwendung des Per-Protocol Analysis Set ○ ORR unter Ausschluss von Patienten, die aufgrund von COVID-19 gestorben sind, um die Auswirkungen von COVID zu berücksichtigen ○ ORR unter Verwendung einer logistischen Regression adjustiert für die Stratifikationsfaktoren nach IRT, Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie (ja vs. nein), Alter bei Studienbeginn und FLIPI-Risikokategorie (0 - 1 vs. 2 vs. > 3) bei Studienbeginn <p>Sicherheitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsbewertung nach CTCAE Version 4.03 und MedDRA (Version 24.0)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für die primären und sekundären Endpunkte durchgeführt:</p> <p>Gemäß SAP V 1.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (Weiblich vs Männlich) • Geografische Region (China vs. Nicht-China) • Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 - 3 vs. > 3) • ECOG-PS (0 vs. ≥ 1) • Bulky-Disease (ja: jede Zielläsion längster Durchmesser ≥ 5 cm vs. nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bulky-Disease (ja: jede Zielläsion längster Durchmesser ≥ 7 cm vs. nein) • Bulky-Disease (ja: jede Zielläsion längster Durchmesser ≥ 10 cm vs. nein) • FLIPI-Risikokategorie (0 – 1 vs. 2 vs. > 3) • Refraktärer Status gegenüber Rituximab (ja vs. nein) • Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie (ja, nein, oder unbekannt) <p>Weitere Subgruppenanalysen gemäß SAP V 2.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • POD24 nach Beginn der Erstlinienchemoimmuntherapie (ja, nein oder unbekannt) • Krankheitsprogression innerhalb von sechs Monaten nach Vollendung der letzten Therapielinie (ja, nein, oder unbekannt) • Krankheitsprogression innerhalb von zwölf Monaten nach Vollendung der letzten Therapielinie (ja, nein oder unbekannt)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Analyse 25.06.2022</u></p> <p>a) Randomisierte Patienten Behandlungsarm A (Zanubrutinib + Obinutuzumab): n = 145 Behandlungsarm B (Obinutuzumab): n = 72</p> <p>b) Tatsächlich behandelte Patienten Behandlungsarm A (Zanubrutinib + Obinutuzumab): n = 143 Behandlungsarm B (Obinutuzumab): n = 71</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Behandlungsarm A (Zanubrutinib + Obinutuzumab): n = 145 Behandlungsarm B (Obinutuzumab): n = 72</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Analyse 25.06.2022</u></p> <p>a) Randomisierte Patienten Behandlungsarm A (Zanubrutinib + Obinutuzumab): n = 145</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 2 • Behandlungsabbruch: n = 97 <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n = 53 ○ UE: n = 27 <ul style="list-style-type: none"> ▪ In Zusammenhang mit COVID-19: n = 6 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ In Zusammenhang mit COVID-19 n = 1 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 5 ○ Andere: n = 7 • Studienabbruch: n = 50 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n = 29 <ul style="list-style-type: none"> ▪ In Zusammenhang mit COVID-19: n = 4 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 15 ○ Lost-to-Follow-Up: n = 3 ○ Andere: n = 3 <p>Behandlungsarm B (Obinutuzumab): n = 72</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 1 • Behandlungsabbruch: n = 65 <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n = 11 ○ UE: n = 9 <ul style="list-style-type: none"> ▪ In Zusammenhang mit COVID-19: n = 2 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ In Zusammenhang mit COVID-19: n = 0 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 2 ○ Erhalt von 20 Dosen Obinutuzumab: n = 4 ○ Crossover zum Zanubrutinib + Obinutuzumab-Behandlungsarm: n = 35 ○ Andere: n = 1 • Studienabbruch: n = 31 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n = 22 <ul style="list-style-type: none"> ▪ In Zusammenhang mit COVID-19: n = 7 ○ Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 7 ○ Lost to Follow-up: n = 1 ○ Andere: n = 1 <p>b) Tatsächlich behandelte Patienten</p> <p>Behandlungsarm A (Zanubrutinib + Obinutuzumab): n = 143</p> <p>Behandlungsarm B (Obinutuzumab): n = 71</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des ersten Patienten: 14.11.2017</p> <p>Einschluss des letzten Patienten: *</p> <p>Analysen: 08.10.2021 (Datenschnitt 1), 25.06.2022 (Datenschnitt 2)</p> <p>* Die Wirksamkeit für diese Studie wurde ursprünglich 3 Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten in die Studie analysiert (Stichtag 08.10.2021).</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (6-10)</p>		

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

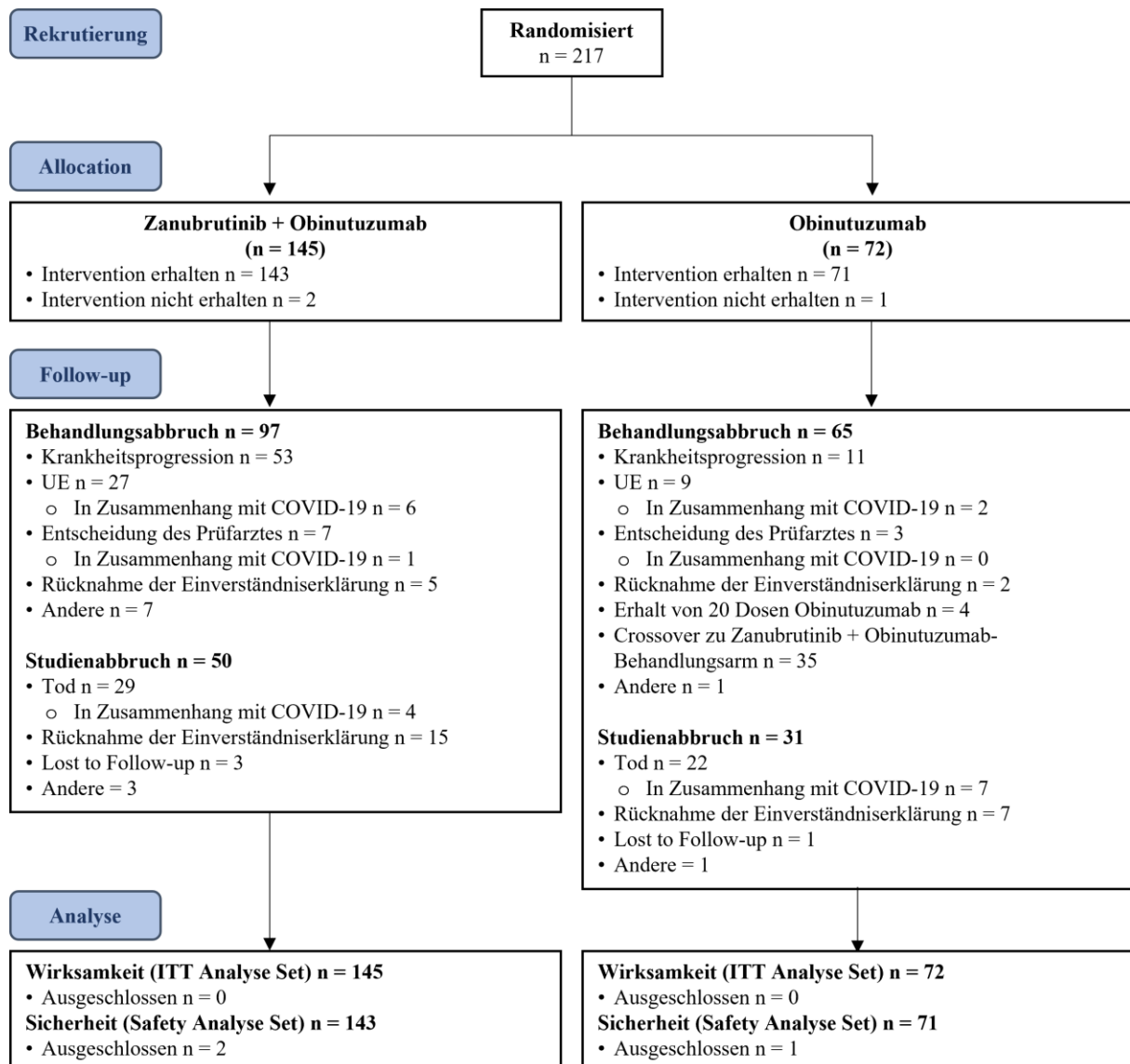


Abbildung 4-26: Patientenfluss der Studie ROSEWOOD (BGB-3111-212; NCT03332017)

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 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ROSEWOOD

Studie: ROSEWOOD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (8, 9)	A
Studienprotokoll (6)	B
Statistischer Analyseplan (7, 10)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Die Studie ROSEWOOD ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte und unverblindete Phase-II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine unverblindete Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ROSEWOOD ist randomisiert sowie aktiv kontrolliert. Die Randomisierung wurde mit Hilfe des IRT im Verhältnis von 2:1 (Zanubrutinib + Obinutuzumab versus Obinutuzumab) durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet. Aufgrund des offenen Studiendesigns, waren weder Studienpersonal noch Patienten gegenüber der jeweiligen Intervention verblindet. Die Erörterungen zur Auswirkung des offenen Studiendesigns erfolgt auf Endpunktebene. Es wurden keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

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

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Der Tod eines Patienten ist jedoch objektiv erfassbar, sodass aus dem offen Studiendesign kein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt resultiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das Ereignis des Todes ist objektiv erfassbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

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

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

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Der Endpunkt wurde anhand objektiver Kriterien durch ein verblindetes ICR ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das PFS wurde mit Hilfe objektiver Kriterien erhoben und durch einen ICR ausgewertet. Die Umsetzung erfolgte adäquat gemäß dem ITT-Prinzip. Es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die ein hohes Verzerrungspotenzial begründen könnten.

Endpunkt: Gesamtansprechen (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Der Endpunkt wurde anhand objektiver Kriterien durch ein verblindetes ICR ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das Gesamtansprechen wurde mit Hilfe objektiver Kriterien durch einen ICR ausgewertet. Die Umsetzung erfolgte adäquat gemäß dem ITT-Prinzip. Es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die ein hohes Verzerrungspotenzial begründen könnten.

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

ja unklar nein

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

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

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

ja unklar nein

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

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

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

ja unklar nein

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

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE unabhängig vom Schweregrad, Therapieabbrüche aufgrund von UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß international anerkannten Standards erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, damit die unterschiedlichen Behandlungszeiträume der Studienarme berücksichtigt werden und das Verzerrungspotenzial reduziert wird.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren gegenüber der Intervention verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß international anerkannten Standards erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, damit die unterschiedlichen Behandlungszeiträume der Studienarme berücksichtigt werden und das Verzerrungspotenzial reduziert wird.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bedingt durch das unverblindete Studiendesign, kann das Verzerrungspotenzial erhöht sein. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es zeigen sich keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie ROSEWOOD

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