

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanubrutinib (BRUKINSA®)

BeiGene Germany GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik	42
4.2.1 Fragestellung	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	44
4.2.3 Informationsbeschaffung	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	48
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	50
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	92
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	94
4.3.1.3.1.2 Morbidität (Progressionsfreies Überleben) – RCT.....	101

4.3.1.3.1.3	Morbidität (Zeit bis zur nachfolgenden Therapie) – RCT.....	109
4.3.1.3.1.4	Morbidität (Fatigue) – RCT.....	113
4.3.1.3.1.5	Morbidität (Appetitverlust) – RCT.....	117
4.3.1.3.1.6	Morbidität (Diarrhöe) – RCT	121
4.3.1.3.1.7	Morbidität (Schmerzen) – RCT.....	125
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	129
4.3.1.3.1.9	Sicherheit und Verträglichkeit.....	134
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	206
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen - Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT	210
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen - Morbidität (Progressionsfreies Überleben) – RCT	214
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen - Morbidität (Zeit bis zur nachfolgenden Therapie) – RCT	219
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen - Morbidität (Fatigue) – RCT	220
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen - Morbidität (Appetitverlust) – RCT	221
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen - Morbidität (Diarrhöe) – RCT.....	223
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen - Morbidität (Schmerzen) – RCT	224
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Allgemeiner Gesundheitszustand) – RCT.....	226
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen - Sicherheit und Verträglichkeit	228
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	241
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	242
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	242
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	242
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	243
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	243
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	243
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	246
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	246
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	246
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	246
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	246
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	247
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	247
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	249
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	249
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	249
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	249
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	250
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	250
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	250
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	251
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	251
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	252

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	252
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	254
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	277
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	277
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	277
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	277
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	277
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	278
4.6	Referenzliste.....	280
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		286
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		290
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		292
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		295
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		317
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		340

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 4-1: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.18.1, 14.2.1.6.1, 14.2.1.8.1, 14.2.1.21.1, 14.2.1.25.1, 14.2.1.25.2 und BeiGene (2021a): Tabellen 7, 8	23
Tabelle 4-2: Gesamtergebnisüberblick der Sicherheit und Verträglichkeit für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.8.1 und BeiGene (2021d): Tabelle 8	28
Tabelle 4-3: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.8.1, 14.3.1.2.8.3, 14.3.1.2.12.1 und BeiGene (2021d): Tabelle 11, Tabelle 13	34
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	45
Tabelle 4-5: Risikodifferenz in den Subgruppenmerkmalen für die CR- oder VGPR-Raten der kombinierten Gesamtbewertung durch das unabhängiges Überprüfungsgremium in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: Quelle (BeiGene, 2021b): Tabelle 14.2.1.1.2	66
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2019a)	81
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2019a)	82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2020) Tabellen 14.1.2.2.1 und 14.1.2.2.2	82
Tabelle 4-14: Krankheitshistorie der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2020) Tabellen 14.1.2.3.1 und 14.1.2.3.2	84
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2019a)	91
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität - Gesamtüberleben	94

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.18.1	96
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 8	97
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.18.2	99
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 8	99
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Morbidität – Progressionsfreies Überleben.....	101
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.6.1 und 14.2.1.8.1	103
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 7	104
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.6.3 und 14.2.1.8.2	107
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 7	108
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Therapie... 109	
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie gemäß RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.21.1	111
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie gemäß RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.21.2	112
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität – Fatigue.....	113
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität - Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2	115
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität – Appetitverlust.....	117
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Appetitverlust in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität - Appetitverlust gemäß RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2	119
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität – Diarrhöe	121
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Diarrhöe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität - Diarrhöe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2	123
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität – Schmerzen.....	125
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität - Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2	127
Tabelle 4-45: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EORTC QLQ-C30).....	129
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeiner Gesundheitszustand – EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-47: Ergebnisse für allgemeiner Gesundheitszustand - EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.25.1 und 14.2.1.25.2.....	131
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit	134
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der Behandlungsexposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.1.1.1	137
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Behandlungsexposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a), Tabelle 3 und Tabelle 8	138
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Behandlungsexposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.1.1.2	139
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019:	

BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.8.1, 14.3.1.2.8.3, 14.3.1.2.8.5, 14.3.1.2.8.9, 14.3.1.2.8.11	140
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 8	144
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.2, 14.3.1.2.8.2, 14.3.1.2.8.4, 14.3.1.2.8.6, 14.3.1.2.8.10, 14.3.1.2.8.12.....	145
Tabelle 4-56: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in Kohorte 1, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1	146
Tabelle 4-57: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in Kohorte 1, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 11	149
Tabelle 4-58: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in Kohorte 2, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.2	152
Tabelle 4-59: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1	154
Tabelle 4-60: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020:(BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.2.1.....	155
Tabelle 4-61: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach SOC in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.2	156
Tabelle 4-62: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.4.1	157
Tabelle 4-63: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.5.1....	158
Tabelle 4-64: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.4.1	158
Tabelle 4-65: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC (NCI- CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1	159
Tabelle 4-66: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC (NCI- CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.4	160
Tabelle 4-67: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad \geq 3) in Kohorte 1, die bei mindestens 2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.3.....	161
Tabelle 4-68: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad \geq 3) in Kohorte 1, die bei mindestens 2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten	

sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 14.3.1.2.2.3.....	163
Tabelle 4-69: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad \geq 3) in Kohorte 2, die bei mindestens 2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.4.....	165
Tabelle 4-70: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.5.....	167
Tabelle 4-71: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020:(BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.2.3.....	168
Tabelle 4-72: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.6.....	169
Tabelle 4-73: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) in Kohorte 1, die bei mindestens \geq 2 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.5	170
Tabelle 4-74: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) in Kohorte 1, die bei mindestens \geq 1 Patient in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.2.3.....	171
Tabelle 4-75: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) in Kohorte 2, die bei mindestens \geq 1 Patient in Studienarm C aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.6.....	176
Tabelle 4-76: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.7, Tabelle 14.3.1.2.11.1 und Tabelle 53.....	178
Tabelle 4-77: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.2.4....	179
Tabelle 4-78: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.11.2 ..	179
Tabelle 4-79: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.9.....	180
Tabelle 4-80: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020:(BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.5.3.....	181
Tabelle 4-81: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE nach SOC in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.10.....	181
Tabelle 4-82: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE in Kohorte 1, die bei mindestens \geq 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.9.....	182
Tabelle 4-83: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE in Kohorte 1, die bei mindestens \geq 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.5.3.....	183

Tabelle 4-84: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE in Kohorte 2, die bei mindestens ≥ 1 % der Patienten in Studienarm C aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.10	185
Tabelle 4-85: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1	186
Tabelle 4-86: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Unterschiede in den Studienarmen in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.12.1	193
Tabelle 4-87: Vorhofflimmern/ Vorhofflattern nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1 und Tabelle 14.3.1.2.8.3	195
Tabelle 4-88: Infektionen (inklusive Pneumonie) nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1 und Tabelle 14.3.1.2.8.3	197
Tabelle 4-89: Neutropenie nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1 und Tabelle 14.3.1.2.8.3	200
Tabelle 90: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) Kategorien in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.6.1.1	202
Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) Kategorien in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: (BeiGene, 2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1	203
Tabelle 4-92: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.7	204
Tabelle 4-93: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.7	204
Tabelle 4-94: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.6.8	205
Tabelle 4 -95 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die ASPEN Studie	208
Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die ASPEN Studie	209
Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.18.1	210
Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a), Tabelle 14.2.1.18.1	211

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.6.1 und 14.2.1.8.1	214
Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a)	215
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.21.1	219
Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für Morbidität - Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2	220
Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für Morbidität - Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2	221
Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für Morbidität - Diarrhöe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2	223
Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für Morbidität - Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2	224
Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse für allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.25.1 und 14.2.1.25.2	226
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Behandlungsexposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.1.1.1	228
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.8.1, 14.3.1.2.8.3, 14.3.1.2.8.5, 14.3.1.2.8.9, 14.3.1.2.8.11	229
Tabelle 4-109: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in Kohorte 1, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1	230
Tabelle 4-110: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1	232
Tabelle 4-111: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.4.1	233
Tabelle 4-112: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 1, die bei mindestens 2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.3	234

Tabelle 4-113: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) in Kohorte 1, die bei mindestens > 1 Patient in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.5	235
Tabelle 4-114: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.11.1 ..	236
Tabelle 4-115: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE in Kohorte 1, die bei mindestens \geq 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.9	237
Tabelle 4-116: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1	239
Tabelle 4-117: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.7	240
Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	243
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	244
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	244
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	244
Tabelle 4-122: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	245
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	247
Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	247
Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	248
Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	248
Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	250
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	250
Tabelle 4-129: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.18.1, 14.2.1.6.1, 14.2.1.8.1, 14.2.1.21.1, 14.2.1.25.1, 14.2.1.25.2 und BeiGene (2021a): Tabellen 7, 8	257
Tabelle 4-130: Gesamtergebnisüberblick der Sicherheit und Verträglichkeit für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.8.1 und BeiGene (2021d): Tabelle 8	263
Tabelle 4-131: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population) , basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.8.1, 14.3.1.2.8.3, 14.3.1.2.12.1 und BeiGene (2021d): Tabelle 11, Tabelle 13	269

Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	277
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BGB-3111-302 (ASPEN).....	317
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ASPEN Studie	341

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Forest-Plot-Diagramm der CR- oder VGPR-Rate der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf (BeiGene, 2020): Abbildung 14.2.1.1.2.....	64
Abbildung 4-2: Forest-Plot-Diagramm (Fortsetzung) der CR- oder VGPR-Rate der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf (BeiGene, 2020): Abbildung 14.2.1.1.2.....	65
Abbildung 4-3: Forest-Plot-Diagramm der CR- oder VGPR-Rate der Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf (BeiGene, 2020): Abbildung 14.2.1.1.3.....	69
Abbildung 4-4: Forest-Plot-Diagramm (Fortsetzung) der CR- oder VGPR-Rate der Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf (BeiGene, 2020): Abbildung 14.2.1.1.3.....	69
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für Mortalität - Gesamtüberleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.5.2.....	98
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für Morbidität – progressionsfreies Überleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Auswertung des unabhängigen Überprüfungsremiums (IRC), Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.3.2.....	105
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für Morbidität – progressionsfreies Überleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Auswertung der Prüfarzte, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.3.9.....	106
Abbildung 4-9: Morbidität - Fatigue Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.11.....	116
Abbildung 4-10: Morbidität - Appetitverlust Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.7.....	120
Abbildung 4-11: Morbidität - Diarrhöe Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.9.....	124
Abbildung 4-12: Morbidität - Schmerzen Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.14.....	128

Abbildung 4-13: Allgemeiner Gesundheitszustand - EORTC QLQ-C30 Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.1	132
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.99.60.2	143
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.99.60.2	195
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten von Infektionen (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.99.60.6	198
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.99.60.13	198
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten von Neutropenie (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.99.60	201
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppe der Therapie naiven Studienteilnehmer für Mortalität - Gesamtüberleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.5.4	212
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer für Mortalität - Gesamtüberleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.5.1	213
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppe der Therapie naiven Studienteilnehmer für Morbidität – progressionsfreies Überleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Auswertung des unabhängigen Überprüfungs-gremium (IRC), Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.3.3	217
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer für Morbidität – progressionsfreies Überleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Auswertung des unabhängigen Überprüfungs-gremium (IRC), Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.3.1	217
Abbildung 4-23: Patientenfluss in der Studie ASPEN, basierend auf Tam et al. (2020)	339

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse events of special interest)
ALT	Alanin Transaminase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Serum Aspartat Transaminase
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BOR	bestes Gesamtansprechen (engl. best overall response)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	kompletten Ansprechrates (engl. complete response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenüberwachungsausschuss (engl. Data Monitoring Committee)
EAS	Efficacy Analyses Set
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension Fragebogens
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBcAb	Anti-Hepatitis B Virus Core-Antigen (engl. Anti-Hepatitis B Virus Core Antibody)
HCV	Hepatitis-C-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IPSS	Internationales Prognostisches Punktesystem (engl. International Prognostic Scoring System)
IRC	unabhängiges Überprüfungsgremium (engl. Independent Review Committee)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intent-to-treat
IWWM	International Workshop on WM
KI	Konfidenzintervall
LDT	Labortest (engl. laboratory developed test)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRR	Hauptansprechrage (engl. major response rate)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Morbus Waldenström
MYD88	Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88
N	Patienten in der Analyse-Population
n	Anzahl gültiger Beobachtungen
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NGS	Next Generation Sequencing
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PubMed	US National Library of Medicine National Institutes of Health
QTcF	QT korrigiert mit Fridericia's Formel
RCT	randomisierte kontrollierte klinische Studie (engl. randomized controlled clinical trial)
SAS	Safety Analyses Set
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr guten Teilansprechrates (engl. very good partial response)
WHIM	Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für Zanubrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Sicherheit sowie Verträglichkeit bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Ibrutinib“ nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021a) quantifizieren?

BeiGene Germany GmbH (im Folgenden als BeiGene bezeichnet) folgt der vom G-BA im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-352) vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für dieses Anwendungsgebiet. Die zVT ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie. Laut G-BA werden im Rahmen klinischer Studien Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a). Wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 VerfO des G-BA der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden. BeiGene wählt aus den in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 genannten Gründen aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Ibrutinib als Einzelsubstanz als zVT.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz vorgenommen. Hierzu wurden alle randomisierten kontrollierten klinischen Studien (engl. *randomized controlled trial* = RCT), in welchen Zanubrutinib Anwendung fand, herangezogen. Zur Identifizierung der RCTs wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien, entsprechend den angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Es wurden die verfügbare RCT ASPEN für Zanubrutinib herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Zanubrutinib wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Patienten mit Erstlinientherapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

- Intervention: Zanubrutinib (Dosierung gemäß Fachinformation)
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ibrutinib als Einzelsubstanz
- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Bestverfügbare Evidenz
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien weiteren Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers. Es wurde die RCT ASPEN herangezogen. Für diese noch laufende Studie liegen zwei Datenschnitte vor, von denen einer a priori geplant war (31.08.2019)(BeiGene, 2020). Ein weiterer Datenschnitt (31.08.2020) war in der Studienplanung nicht prä-spezifiziert, weswegen dieser lediglich als zusätzliche Informationsquelle, nicht aber als hauptsächlicher Nutznachweis im Dossier aufgenommen wurde. Der nicht prä-spezifizierte Datenschnitt (31.08.2020) wurde als Reaktion auf eine Anfrage der EMA nach aktualisierten klinischen Daten im Rahmen der 120-Tage-Fragen erstellt und ad-hoc analysiert. Hierfür wurden ein Wirksamkeitsaddendum und ein Sicherheitsupdate vorgelegt (BeiGene, 2021a). An den entsprechenden Stellen in Abschnitt 4.3.1.3 wird darauf hingewiesen, auf welchen Datenschnitt sich die Erhebungen beziehen. Für die Ableitung des Zusatznutzen werden ausschließlich die Erhebungen des prä-spezifizierten Datenschnitts vom 31.08.2019 herangezogen.

Vorgelegte Evidenz: RCT ASPEN (Studie BGB-3111-302)

ASPEN ist eine randomisierte, Open-Label Phase-3-Studie zum Vergleich von Ibrutinib und Zanubrutinib bei Patienten mit MW, die aufgrund von Konsenskriterien eine Behandlung benötigen. Patienten mit einer MYD88-Mutation wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ibrutinib in der zugelassenen Dosis von 420 mg einmal täglich oder mit Zanubrutinib, 160 mg zweimal täglich, in 28-tägigen Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit zugewiesen (Kohorte 1). Die Stratifizierung der Randomisierung wurde nach CXCR4-Mutationsstatus [CXCR4-Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom (WHIM), CXCR4-Wildtyp, fehlend] und Anzahl der vorherigen Therapien für MW (0, 1-3, > 3) durchgeführt. Patienten mit MYD88-Wildtyp oder mit unbestimmtem MYD88-Mutationsstatus wurden in Kohorte 2 aufgenommen und erhielten

Zanubrutinib in einem dritten, nicht-randomisierten Arm. Grund für diesen separierten Behandlungsarm ist das schlechte Ansprechen der Patienten mit MYD88-Wildtyp auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib, weshalb eine Behandlung mit Ibrutinib für diese Patienten in der Versorgungsrealität nicht angezeigt ist (Treon et al., 2021, Treon et al., 2015a, Treon et al., 2015b, Treon et al., 2012). Patienten mit MYD88-Wildtyp weisen eine signifikant höhere Mortalität auf als Patienten mit der Mutation MYD88^{L265} (Treon et al., 2014). Eine Unterbrechung der Behandlung für ≤ 2 aufeinanderfolgende Zyklen und ≤ 2 Dosisreduktionen waren bei wiederkehrenden behandlungsbedingten Toxizitäten des Grades 3/4 zulässig. Crossover bei Progression oder aufgrund von Unverträglichkeit in Kohorte 1 war nicht zulässig. Über die Ergebnisse der Kohorte 2 wird gesondert berichtet und die Ergebnisse der Analyse für Kohorte 2 (Patienten mit MW mit MYD88-Wildtyp) nachgelagert dargestellt. Da es sich bei diesem Studienarm um keine randomisierte, kontrollierte Erhebung handelt, werden die Ergebnisse lediglich zur Unterstützung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Studie ASPEN handelt es sich um eine Single-Comparator-Studie. Eine Multi-Comparator-Studie ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Zanubrutinib nicht zwingend notwendig, da sich, wie oben beschrieben, die Einzelsubstanz Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie qualifiziert. Eine Multi-Comparator-Studie ist in der gegebenen Indikation mit weiteren Problemen in der Umsetzung verbunden. Bei der gegebenen Indikation handelt es sich um eine seltene Erkrankung. In dieser sehr kleinen Patientenpopulation ist die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl Patienten um eine statistische Aussagekraft zu sichern, über mehrere Komparatoren hinweg noch problematischer.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Tabelle 4-1, Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 geben einen Überblick über die Einschätzung des Zusatznutzens, gliedert nach den in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkten.

In der Gesamtschau zeigen sich für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität numerische Vorteile von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Darüber hinaus zeigt sich ein besseres Sicherheitsprofil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, welches im Weiteren näher erläutert wird.

Zur Bestimmung des Behandlungsunterschieds werden in den folgenden Tabellen Hazard Ratios für die Endpunkte Gesamtüberleben (Mortalität), progressionsfreies Überleben (Morbidität) und Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (Morbidität) angegeben.

Zur Bestimmung der Effektstärke der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Hedges'g berechnet. Diese statistische Größe gibt die praktische Relevanz der Behandlungsunterschiede an, indem die Stärke des Effekts beschrieben wird. Aus den Berechnungen geht hervor, dass anhand der Konfidenzintervalle keine relevante Effektstärke festgestellt werden kann.

Für die Symptomskala Fatigue, erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigt sich zum Datenschnitt vom 31.08.2019 ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib gegenüber

Ibrutinib. Die Veränderung gegenüber Baseline beträgt im Behandlungsarm mit Zanubrutinib -11,11 gegenüber keiner Veränderung im Behandlungsarm mit Ibrutinib. Die Effektstärke (Hedges`g) beträgt 0,12 (95 % KI: -0,16; 0,41; $p = 0,402$). Für die Symptomskala Appetitverlust, erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigt sich zum Datenschnitt vom 31.08.2019 ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib. Die Veränderung gegenüber Baseline beträgt im Behandlungsarm mit Zanubrutinib im Median -16,67 gegenüber keiner Veränderung im Behandlungsarm mit Ibrutinib. Die Effektstärke (Hedges`g) beträgt 0,24 (95 % KI: -0,04; 0,53; $p = 0,099$).

Für die Symptomskala Diarrhöe, erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigt sich zum Datenschnitt vom 31.08.2019 kein Unterschied zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib. In beiden Behandlungsarmen gab es im Median keine Veränderung gegenüber Baseline. Die Effektstärke (Hedges`g) beträgt -0,36 (95 % KI: -0,65; -0,07; $p = 0,016$).

Für die Symptomskala Schmerzen, erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigt sich zum Datenschnitt vom 31.08.2019 ein numerischer Vorteil von Ibrutinib gegenüber Zanubrutinib. Die Veränderung gegenüber Baseline beträgt im Behandlungsarm mit Zanubrutinib im Median 25 gegenüber keiner Veränderung im Behandlungsarm mit Ibrutinib. Die Effektstärke (Hedges`g) beträgt 0,45 (95 % KI: 0,16; 0,74; $p = 0,002$).

Ergebnisse für Patienten mit einem MYD88-Wildtyp

In der ASPEN Studie wurde zusätzlich gezeigt, dass Zanubrutinib auch bei Patienten mit einem MYD88-Wildtyp wirksam ist. Für diese Patienten gibt es bislang keine adäquate Therapieoption. Vor kurzem wurden Daten einer Langzeit-Beobachtungsstudie zur Therapie des MW mit Ibrutinib als Einzelsubstanz veröffentlicht. In die Studie wurden nur wenige Patienten mit MYD88-Wildtyp ($n = 4$) eingeschlossen. Die Daten zeigen qualitativ, dass Patienten mit einem MYD88-Wildtyp nicht auf die Ibrutinib Therapie ansprechen. Die „Very good partial response“ Rate (VGPR) und die „partial response“ Rate lagen für diese Patienten bei 0 % (Treon et al., 2021).

In der ASPEN Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit einem MYD88-Wildtyp in einer Behandlung mit Zanubrutinib vergleichbare Mortalitäts- und Morbiditätsraten aufweisen, wie die Patienten mit einer MYD88-Mutation. Dementsprechend steht den MYD88-Wildtyp-Patienten mit MW in Form von Zanubrutinib erstmals eine wirksame Therapieoption zur Verfügung. Da es sich bei den Erhebungen zur Subgruppe der Patienten mit einem MYD88-Wildtyp in der ASPEN Studie um eine nicht-kontrollierte Kohorte handelt, werden die Ergebnisse nachgelagert präsentiert, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-1: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.18.1, 14.2.1.6.1, 14.2.1.8.1, 14.2.1.21.1, 14.2.1.25.1, 14.2.1.25.2 und BeiGene (2021a): Tabellen 7, 8

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Mortalität: Gesamtüberleben Anzahl Tode [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,1)	6 (5,9)	9 (9,1)	9 (8,8)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ¹		0,83		nv		
95 % KI ¹		(0,29; 2,42)		nv		
p-Wert ¹		0,737		nv		
Gesamtüberleben [% (95% KI)]	12 Monate	93,9 (86,8; 97,2)	97,0 (90,9; 99,0)	93,9 (86,8; 97,2)	97,0 (90,9; 99,0)	
	18 Monate	92,8 (85,5; 96,5)	97,0 (90,9; 99,0)	92,8 (85,5; 96,5)	97,0 (90,9; 99,0)	
	24 Monate	91,0 (82,5; 95,5)	89,5 (76,4; 95,5)	91,8 (84,2; 95,8)	90,7 (82,9; 95,1)	
	30 Monate	-	-	90,6 (82,8; 95,0)	90,7 (82,9; 95,1)	

1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65)

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

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: Progressionsfreies Überleben Anzahl Tode oder Progression [n (%)] Erhebung unabhängigen Prüfungskomitees (IRC)	Gesamter Studienzeitraum	16 (16,2)	15 (14,7)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ¹		0,86		
95 % KI ¹		(0,43; 1,76)		
p-Wert ¹		0,687		
Progressionsfreies Überleben [% (95% KI)] Erhebung des unabhängigen Prüfungskomitees (IRC)	12 Monate	87,2 (78,6; 92,5)	89,7 (81,7; 94,3)	
	18 Monate	83,8 (74,5; 89,9)	85,0 (75,2; 91,2)	
	24 Monate	81,5 (71,1; 88,5)	79,4 (66,2; 88,0)	

1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65)

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

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: Zeit bis zur nachfolgenden Therapie in Monaten [Mittel (SD)]	Gesamter Studienzeitraum	6,68 (4,96)	8,07 (7 ,95)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ²		0,63		
95 % KI ²		(0,22; 1,77)		
p-Wert ²		0,381		
2: Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung				

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

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: EORTC QLQ-C30 Fatigue Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	-11,11	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hedges' g		0,12		
95 % KI		(-0,16; 0,41)		
p-Wert		0,402		
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	-16,67	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hedges' g		0,24		
95 % KI		(-0,04; 0,53)		
p-Wert		0,099		
EORTC QLQ-C30 Diarrhöe Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	0,00	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Hedges' g		-0,36		
95 % KI		(-0,65; -0,07)		
p-Wert		0,016		
EORTC QLQ-C30 Schmerzen Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	25,00	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Hedges' g		0,45		
95 % KI		(0,16; 0,74)		
p-Wert		0,002		

3: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen.

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand [95 LS-mean (SE)] ³	Gesamter Studienzeitraum	69,07 (2,369)	68,38 (2,299)	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Behandlungsunterschied		-0,69		
95% KI		(-4,95; 3,57)		
p-Wert		0,751		
Hedges' g ³		0,16		
95 % KI		(-0,13; 0,44)		
p-Wert		0,291		
3: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

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

Tabelle 4-2: Gesamtergebnisüberblick der Sicherheit und Verträglichkeit für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.8.1 und BeiGene (2021d): Tabelle 8

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	97 (99,0)	98 (97,0)	98 (100)	100 (99,0)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,34		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 3,29)		nv		
Relatives Risiko		0,98		nv		
95 % KI ¹		(0,94; 1,02)		nv		
Risikodifferenz		-0,02		nv		
95 % KI ²		(-0,16; 0,12)		nv		
p-Wert		0,529		nv		
Gesamtrate schwerer UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	62 (63,3)	59 (58,4)	68 (69,4)	69 (68,3)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,82		nv		
95 % KI ¹		(0,46; 1,44)		nv		
Relatives Risiko		0,92		nv		
95 % KI ¹		(0,74; 1,15)		nv		
Risikodifferenz		-0,05		nv		
95 % KI ²		(-0,19; 0,09)		nv		
p-Wert		0,532		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	40 (40,8)	40 (39,6)	46 (46,9)	49 (48,5)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,95		nv		
95 % KI ¹		(0,54; 1,68)		nv		
Relatives Risiko		0,97		nv		
95 % KI ¹		(0,69; 1,36)		nv		
Risikodifferenz		-0,01		nv		
95 % KI ²		(-0,15; 0,13)		nv		
p-Wert		0,887		nv		
Gesamtrate der UE mit Todesfolge [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	4 (4,1)	1 (1,0)	4 (4,1)	1 (1,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
Odds Ratio		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,14)		nv		
Relatives Risiko		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,13)		nv		
Risikodifferenz		-0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,17; 0,11)		nv		
p-Wert		0,225		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	9 (9,2)	4 (4,0)	15 (15,3)	5 (5,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
Odds Ratio		0,41		nv		
95 % KI ¹		(0,12; 1,37)		nv		
Relatives Risiko		0,43		nv		
95 % KI ¹		(0,14; 1,35)		nv		
Risikodifferenz		-0,05		nv		
95 % KI ²		(-0,19; 0,09)		nv		
p-Wert		0,147		nv		
GesamtrateUE von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	81 (82,7)	86 (85,1)	83 (84,7)	90 (89,1)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		1,2		nv		
95 % KI ¹		(0,56; 2,57)		nv		
Relatives Risiko		1,03		nv		
95 % KI ¹		(0,91; 1,16)		nv		
Risikodifferenz		0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,12; 0,16)		nv		
p-Wert		0,711		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 1 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,2)	4 (4,0)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,46		nv		
95 % KI ¹		(0,14; 1,59)		nv		
Relatives Risiko		0,49		nv		
95 % KI ¹		(0,15; 1,56)		nv		
Risikodifferenz		-0,04		nv		
95 % KI ²		(-0,18; 0,1)		nv		
p-Wert		0,245		nv		
Gesamtrate UE Schweregrad 2 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	27 (27,6)	35 (34,7)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		1,39		nv		
95 % KI ¹		(0,76; 2,55)		nv		
Relatives Risiko		1,26		nv		
95 % KI ¹		(0,83; 1,91)		nv		
Risikodifferenz		0,07		nv		
95 % KI ²		(-0,07; 0,21)		nv		
p-Wert		0,287		nv		

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	52 (53,1)	38 (37,6)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,53		nv		
95 % KI ¹		(0,3; 0,94)		nv		
Relatives Risiko		0,71		nv		
95 % KI ¹		(0,52; 0,97)		nv		
Risikodifferenz		-0,15		nv		
95 % KI ²		(-0,29; -0,01)		nv		
p-Wert		0,033		nv		
Gesamtrate UE Schweregrad 4 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	6 (6,1)	20 (19,8)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		3,79		nv		
95 % KI ¹		(1,45; 9,89)		nv		
Relatives Risiko		3,23		nv		
95 % KI ¹		(1,36; 7,71)		nv		
Risikodifferenz		0,14		nv		
95 % KI ²		(-0,003, 0,27)		nv		
p-Wert		0,005		nv		

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 5 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	4 (4,1)	1 (1,0)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,14)		nv		
Relatives Risiko		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,13)		nv		
Risikodifferenz		-0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,17, 0,11)		nv		
p-Wert		0,225		nv		
<p>1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; nv: nicht verfügbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen</p>						

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

Tabelle 4-3: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population) , basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.8.1, 14.3.1.2.8.3, 14.3.1.2.12.1 und BeiGene (2021d): Tabelle 11, Tabelle 13

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Vorhofflimmern [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	14 (14,3)	2 (2,0)	17 (17,3)	5 (5,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
95 % KI		(8,0; 22,8)	(0,2; 7,0)	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		0,0008		nv		
Odds Ratio		0,11		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 0,5)		nv		
Relatives Risiko		0,13		nv		
95 % KI ¹		(0,03, 0,55)		nv		
Risikodifferenz		-0,13		nv		
95 % KI ²		(-0,27, 0,01)		nv		
p-Wert		0,001		nv		
Vorhofflimmern Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	3 (3,1)	0 (0,0)	6 (6,1)	0 (0,0)	
Odds Ratio		0		nv		
95 % KI ¹		(0; 1,07)		nv		
Relatives Risiko		0		nv		
95 % KI ¹		(0; 0,87)		nv		
Risikodifferenz		-0,04		nv		
95 % KI ²		(-0,18; 0,0991)		nv		
p-Wert	0,0426		nv			
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Pneumonie [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	12 (12,2)	2 (2,0)	15 (15,3)	4 (4,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
95 % KI		(6,5; 20,4)	(0,2; 7,0)	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		0,0023		nv		
Odds Ratio		0,14		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 0,67)		nv		
Relatives Risiko		0,16		nv		
95 % KI ¹		(0,04; 0,7)		nv		
Risikodifferenz		-0,1		nv		
95 % KI ²		(-0,24; 0,04)		nv		
p-Wert		0,005		nv		
Pneumonie Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	7 (7,1)	1 (1,0)	9 (9,2)	1 (1,0)	
Odds Ratio		0,13		nv		
95 % KI ¹		(0,02; 1,08)		nv		
Relatives Risiko		0,14		nv		
95 % KI ¹		(0,02, 1,11)		nv		
Risikodifferenz		-0,06		nv		
95 % KI ²		(-0,2; 0,08)		nv		
p-Wert		0,028		nv		
<p>1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.</p>						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate Neutropenie [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	13 (13,3)	30 (29,7)	14 (14,3)	27 (26,7)	<i>Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
95 % KI		nv	nv	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		nv		nv		
Odds Ratio		2,76		nv		
95 % KI ¹		(1,34; 5,69)		nv		
Relatives Risiko		2,24		nv		
95 % KI ¹		(1,24; 4,03)		nv		
Risikodifferenz		0,16		nv		
95 % KI ²		(0,02; 0,3)		nv		
p-Wert		0,005		nv		
Gesamtrate Neutropenie Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,2)	20 (19,8)	9 (9,2)	19 (18,8)	
Odds Ratio		2,78		nv		
95 % KI ¹		(1,16; 6,65)		nv		
Relatives Risiko		2,43		nv		
95 % KI ¹		(1,12; 5,25)		nv		
Risikodifferenz		0,12		nv		
95 % KI ²		(-0,02; 0,25)		nv		
p-Wert	0,019		nv			

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.
 Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; nv: nicht verfügbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen

Mortalität – Gesamtüberleben

In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn starben weniger Patienten im Zanubrutinib-Arm als im Ibrutinib-Arm. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant. Hervorzuheben ist, dass die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Zanubrutinib zum Zeitpunkt des Studieneintritts durchschnittlich ein höheres Krankheitsstadium mit einem höheren Mortalitätsrisiko aufweist als die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2020 verstarben 9 Patienten (8,8 %) im Studienarm mit Zanubrutinib und neun Patienten (9,1 %) im Studienarm mit Ibrutinib.

Die Überlebensraten nach zwölf Monaten lagen bei 97,0 % im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 93,9 % im Studienarm mit Ibrutinib.

Nach 30 Monaten lagen die Überlebensraten bei 90,7 % im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 90,6 % im Studienarm mit Ibrutinib.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Mortalität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Nach zwölf Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten zum Datenschnitt vom 31.08.2019 im Studienarm mit Zanubrutinib 89,7 % (95 % KI: 81,7 %; 94,3 %) und im Studienarm mit Ibrutinib 87,2 % (95 % KI: 78,6 %; 92,5 %).

Nach 24 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten im Studienarm mit Zanubrutinib 79,4 % (95 % KI: 66,2 %; 88,0 %) und im Studienarm mit Ibrutinib 81,5 % (95 % KI: 71,1 %; 88,5 %).

Obwohl die ASPEN Studie nicht für den Nachweis signifikanter Unterschiede beim progressionsfreien Überleben ausgelegt war, zeigten die progressionsfreien Überlebensraten nach zwölf Monaten eine Tendenz zugunsten von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib (92,4 % gegenüber 85,9 %). In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn sind die progressionsfreien Überlebensraten im Studienarm mit Zanubrutinib höher als im Studienarm mit Ibrutinib. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Therapie

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 betrug die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie im Mittel (SD) bei Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib 8,07 (7,95) Monate und bei Patienten im Studienarm mit Ibrutinib 6,68 (4,96) Monate.

Der Median lag bei 6,83 Monaten bei Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 6,44 Monaten bei Patienten im Studienarm mit Ibrutinib.

In Kombination mit den Ergebnissen zum Endpunkt progressionsfreiem Überleben lässt sich hieraus ableiten, dass Patienten bei einer Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ibrutinib länger ohne Progression bleiben und dementsprechend länger keine neue Therapie zur Behandlung des MW benötigen. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Morbidität –Fatigue, Appetitverlust, Diarrhöe und Schmerzen

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 zeigt sich ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib hinsichtlich den Subskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Für das patientenrelevante Symptom Fatigue, welches bei der Behandlung des Morbus Waldenström (MW) von besonderem Interesse ist, zeigt sich eine Verbesserung im Vergleich zu Ibrutinib. Die Veränderungen zur Baseline im Studienarm mit Zanubrutinib betrug im Median -11,11 gegenüber keiner Veränderung im Studienarm mit Ibrutinib.

Bei dem Symptom Appetitverlust zeigte sich ein deutlicher, numerischer Vorteil zugunsten von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Die Veränderung zur Baseline im Studienarm mit Zanubrutinib betrug im Median -16,67 gegenüber keiner Veränderung im Studienarm mit Ibrutinib.

Konsistent mit der erhöhten Rate des unerwünschten Ereignisses Diarrhöe im Studienarm mit Ibrutinib zeigte sich ein numerischer Vorteil für die Subskala Diarrhöe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Die Ergebnisse zur Einzelskala Schmerzen bleiben bis zum Ende des 19ten Behandlungszyklus zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Danach zeigt sich ein Anstieg bei den Patienten in einer Behandlung mit Zanubrutinib.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - allgemeiner Gesundheitszustand

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im allgemeinen Gesundheitszustand, welcher mittels dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Der **Zusatznutzen** für den **Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist dementsprechend **nicht belegt**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Datenschnitt vom 31.08.2019:

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 97,0 % (n=98 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 99,0 % (n=97 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)** lag bei 58,4 % (n=59 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 63,3 % (n=62 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 39,6 % (n=40 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 40,8 % (n=40 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Studienarm mit Ibrutinib waren Pneumonie (neun [9,2 %] Patienten), gefolgt von Fieber und Sepsis (jeweils drei [3,1%] Patienten). Febrile Neutropenie, Influenza und Neutropenie (jeweils drei [3,0%] Patienten) waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Studienarm mit Zanubrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 1 % (n=1 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 4,1 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum).

Der Anteil der Patienten, welche die **Studienmedikation wegen UEs abbrachen**, lag bei 4 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 9,2 % (n=9 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). In den ersten 21 Monaten nach Studienbeginn brachen weniger Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib als im Studienarm mit Ibrutinib die Studienmedikation auf Grund eines UEs ab. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant.

Besonders hervorzuheben ist die signifikant geringere Rate von zwei unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in dem Studienarm mit Zanubrutinib im Vergleich zum Studienarm mit Ibrutinib: Die p-Werte (einseitig) waren $< 0,001$ für die Raten von Vorhofflimmern und $< 0,003$ für die Raten von Pneumonie. In dem Studienarm mit Zanubrutinib trat Neutropenie im Vergleich zu dem Studienarm mit Ibrutinib signifikant

häufiger auf. Allerdings führte die erhöhte Rate an Neutropenie nicht zu einer erhöhten Rate an Infektionen.

Datenschnitt vom 31.08.2020:

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 99,0% (n=100 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 100% (n=98 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)** lag bei 68,3 % (n=69 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 69,4 % (n=68 Patienten) im Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 48,5 % (n=49 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 46,9 % (n=46 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 1 % (n=1 Patient) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 4,1 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum).

Der Anteil der Patienten, welche die **Studienmedikation wegen UEs abbrachen**, lag bei 5 % (n=5 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 15,3 % (n=15 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum).

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI)** lag bei 89,1 % (n=90 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 84,7 % (n=83 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Das Ausmaß der beschriebenen Effekte entspricht für den **Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit**, mit dem gegebenem statistischen Sicherheitsniveau, einem **geringen Zusatznutzen**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Zanubrutinib und Ibrutinib eine vergleichbare klinische Wirksamkeit in Bezug auf die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit MW, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder in der Erstlinienbehandlung für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, aufzeigen. In den ersten eineinhalb Jahren der zugrundeliegenden klinischen Studie ASPEN gibt es einen numerischen Vorteil für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Die Überlebensraten nach einem Jahr sind als valider einzustufen als die Überlebensraten am Ende der Studie auf Grund der zunehmenden Anzahl an zensierten Patienten. Hervorzuheben ist, dass die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Zanubrutinib zum Zeitpunkt des Studieneintritts durchschnittlich ein höheres Krankheitsstadium mit einem höheren Mortalitätsrisiko aufweist als die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Zanubrutinib hat ein anderes, insgesamt günstigeres Nebenwirkungsprofil als Ibrutinib, wobei die Rate an Neutropenie, ein Laborparameter, erhöht ist. Die erhöhte Rate an Neutropenie führte nicht zu einer erhöhten Rate an Infektionen, welche darüber hinaus gut behandelbar waren. Die Rate der Infektionen war zwischen den Studienarmen mit Zanubrutinib und Ibrutinib vergleichbar. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass eine potenziell erhöhte Rate an Neutropenie in der Versorgungsrealität nicht mit einem erhöhten Behandlungsaufwand einhergehen wird und darüber hinaus weniger patientenrelevant ist, da sie sich nicht in der Lebensqualität äußert. Zanubrutinib zeigt signifikant geringere Raten an Pneumonie [n = 2 (2,0 %) gegenüber n = 12 (12,2 %)] und Vorhofflimmern [n = 4 (4,0 %) gegenüber n = 15 (15,3 %)] im Vergleich zu Ibrutinib. Die hohen Raten von Vorhofflimmern bei einer Behandlung mit Ibrutinib wurden auch außerhalb dieser Studie beispielsweise durch Erhebungen von Jiang et al. (2019) beobachtet. Des Weiteren brachen deutlich weniger Studienteilnehmer unter einer Behandlung mit Zanubrutinib die Studienbehandlung auf Grund eines unerwünschten Ereignisses ab. Das günstigere Nebenwirkungsprofil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib wird durch die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur Erhebung der Morbidität gestützt.

Die vielen vorgenannten positiven, numerischen Effekte von Zanubrutinib hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, ergeben in ihrer Summe einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen kann, aufgrund des Studienumfang bei gegebenem Signifikanzniveau, nicht statistisch untermauert werden. Studienumfang und Signifikanz sind miteinander korreliert, wobei der Studienumfang bei seltenen Leiden naturgemäß geringer ausfällt. Die ASPEN Studie ist letztlich darauf ausgelegt, lediglich Unterschiede in den primären Endpunkten statistisch zu belegen.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Zanubrutinib, trotz der statistischen Limitationen, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der definierten Zielpopulation.

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.

Ist für Zanubrutinib, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer, oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils besten verfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021a) quantifizieren?

Patientenpopulation:

Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Intervention:

Die zu bewertende Intervention ist eine Therapie mit Zanubrutinib gemäß Fachinformation. Zanubrutinib ist ein neuartiger, oral verfügbarer, niedermolekularer BTK-Inhibitor der zweiten Generation.

Vergleichstherapie:

Als Umsetzung der patientenindividuellen Therapie wird die Einzelsubstanz Ibrutinib aus den möglichen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität:

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
- Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Appetitverlust gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Diarrhöe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Schmerzen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30

Sicherheit und Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; engl. *serious adverse events*)
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
- Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studientypen:

Für Zanubrutinib soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle randomisierte kontrollierte klinische Studien waren. Weitere Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

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.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population ^a	E1	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. ^a	A1 A2	Kinder und Jugendliche Andere Indikationen
Intervention	E2	Therapie mit Zanubrutinib gemäß Fachinformation. Zanubrutinib ist ein neuartiger, oral verfügbarer, niedermolekularer, irreversibler BTK-Inhibitor der zweiten Generation.	A3	Behandlung mit anderen Therapeutika
Kontrollgruppe	E3	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Endpunkte	E4	<p>Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <p>Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur nachfolgenden Therapie • Fatigue • Appetitverlust • Diarrhöe • Schmerzen <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeiner Gesundheitszustand <p>Sicherheit und Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Schwere UE • SUE • Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge • Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen 	A4	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	A5	Alle niedrigeren Evidenzstufen als RCTs
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E7	Vollpublikation mit Primärdaten oder Studienbericht ^b	A6	Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar Letter/Notes/Editorial/
Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A7	Andere Sprachen
<p>^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>				

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:Population:

Die oben beschriebene Population entspricht der zugelassenen Population für die Verwendung des Wirkstoffes Zanubrutinib.

Intervention:

Therapie mit Zanubrutinib gemäß Fachinformation. Zanubrutinib ist ein neuartiger, oral verfügbarer, niedermolekularer, irreversibler BTK-Inhibitor der zweiten Generation.

Vergleichstherapie:

Basierend auf der zVT-Festlegung des G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a*) und der Auswahl der zVT durch den PU wurden Studien eingeschlossen, die „Ibrutinib“ als Einzelsubstanz als Vergleichstherapie umfassen.

Endpunkte:

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach §35 Abs. 1b Satz 5 SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021b), §5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt §7 Abs. 2 Satz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit Bezug genommen werden.

Studiendauer:

Durch die große Diversität der relevanten klinischen Endpunkte und deren unterschiedlicher zeitlicher Relevanz wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Studientyp:

Für Zanubrutinib soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle randomisierte kontrollierte klinische Studien waren. Weitere Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen werden aus der Bewertung ausgeschlossen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache:

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Um die gesamte verfügbare Evidenz zu evaluieren, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

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 0, 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.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde zuletzt am 09.11.2021 in den Datenbanken PubMed.gov der US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed inkl. MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt und damit fristgerecht innerhalb von 3 Monaten vor Dossiereinreichung.

Die verwendete Suchstrategie wurde für jede der Datenbanken individuell angepasst und jeweils detailliert in Anhang 4-A1 dargestellt. Die Suche wurde getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Es wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich Studientypus vorgenommen. Englische und deutsche Artikel wurden bezüglich der Sprache berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet und im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Gutachter, bis ein Konsens erreicht war. Ebenso wurde für die Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden ab Abschnitt 4.3 beschrieben.

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.

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Suche wurde zuletzt am 09.11.2021 und damit zuletzt innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt.

Als Suchstrategie wurde nach dem Wirkstoff, dem Handelsnamen, dem Code für die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen, der chemischen Formel, sowie nach Forschungskürzel für Zanubrutinib gesucht. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen. In Anhang 4-B1 ist die detaillierte Suchstrategie dargestellt.

Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenenfalls durch Diskussion gelöst. Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert wurden, wurden mit den in clinicaltrials.gov identifizierten Studien abgeglichen und Mehrfachnennungen wurden bei der Suche zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublettenprüfung). Abweichungen wurden dem sich aus der Suche im Studienregister clinicaltrials.gov ergebenden Studienpool hinzugefügt. In den verbleibenden Treffern wurden Studien, die nicht in der Indikation MW durchgeführt wurden und dem höchsten Evidenzgrad entsprechen, ausgeschlossen. Alle ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche in der Ergebnisdatenbank des Gemeinsamen Bundesausschusses nach dem Wirkstoff Zanubrutinib wurde zuletzt am 09.11.2021 durchgeführt.

Es wurden ausschließlich Nutzenbewertungen identifiziert, in denen Zanubrutinib in ausgeschlossenen Studienregistereinträgen benannt wurde. Somit konnten keine relevanten Inhalte und keine weitergehende Studieninformationen oder Studienergebnisse zum Wirkstoff Zanubrutinib eingeschlossen werden.

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.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers und der Suche in den Studienregistern gemäß Abschnitt 4.2.3.3 ergibt, wird anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst.

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 eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z.B. Assessment Reports der Zulassungsbehörden) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intent-to-treat (ITT) Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

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 0, 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

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

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.

Design und Methodik von RCTs werden analog den Vorgaben mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) berichtet (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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 Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu Zanubrutinib wird anhand folgender relevanter demographischer und krankheitsspezifischer Daten beschrieben (gekürzte Fassung aus den klinischen Studienberichten).

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.

Patientencharakteristika:

Die ASPEN Studie schloss erwachsene rezidierte/refraktäre und Therapie naive Patienten mit Morbus Waldenström (MW) mit MYD88-Mutation (n = 201) oder MYD88-Wildtyp (n = 28) ein. Es wurde in zwei Studiengruppen unterteilt, da Ibrutinib mit einem schlechten Ansprechen bei Patienten mit MYD88 Wildtyp-Mutationen assoziiert ist. Eine Behandlung der MYD88-Wildtyp Patienten mit Ibrutinib ist daher nicht angezeigt. Folglich wurden die Patienten mit MYD88-Mutation in einem Verhältnis von 1:1 zu der Behandlung mit Zanubrutinib oder Ibrutinib zugeteilt, wohin hingegen die Patienten mit MYD88-Wildtyp ausschließlich zu einer Behandlung mit Zanubrutinib zugeteilt wurden. Die Patientencharakteristika wurden unter anderem mit den folgenden Faktoren angegeben:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Herkunft
- *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG PS)*
- Anti-Hepatitis B Virus Core-Antigen (engl. *Anti-Hepatitis B Virus Core Antibody* = HBcAb)
- Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper
- QT korrigiert mit Fridericia's Formel (QTcF) (msec)
- Krankheitsgeschichte
- Genotyp der MW Erkrankung

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

Mortalität – Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1)

Daten zum Gesamtüberleben werden in der ASPEN Studie erhoben. Hierfür wird die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache erfasst. Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021a). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Morbidität

Die Morbidität wird in der ASPEN Studie durch die a priori definierten Endpunkte progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Therapie dargestellt. Darüber hinaus wird die Morbidität durch die Endpunkte Fatigue, Appetitverlust, Diarrhöe und Schmerzen dargestellt. Diese Endpunkte wurden durch den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Progressionsfreies Überleben (PFS) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2)

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wird definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache. Das progressionsfreie Überleben wird sowohl durch ein unabhängiges Überprüfungsgremium (engl. *Independent Review Committee* = IRC) als auch durch die Prüfarzte erhoben. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts keine Krankheitsprogression haben und nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt zensiert, an dem sie zuletzt ohne Krankheitsprogression sind.

Die Definition der Krankheitsprogression erfolgte gemäß der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des siebten *International Workshop on WM* (IWWM) 2014 (Dimopoulos et al., 2014):

- Anstieg der IgM-Proteinkonzentration im Serum von ≥ 25 % mit einer totalen Erhöhung von mindestens 500 mg/dl zum Nadir
- Auftreten neuer Lymphknoten mit einem Durchmesser $> 1,5$ cm, Erhöhung des Durchmesser-Summenprodukts von mehr als einem Lymphknoten um ≥ 50 % zum Nadir, oder Vergrößerung des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknotens > 1 cm um ≥ 50 % Erhöhung (kurze Achse)
- Auftreten einer neuen Splenomegalie oder eine Vergrößerung der Milz um $\geq 50\%$ zum Nadir
- Auftreten einer neuen extranodalen Erkrankung
- Neue oder wiederkehrende Beteiligung des Knochenmarks
- Neue symptomatische Erkrankung basierend auf einem malignen Pleuraerguss, Bing Neel (Morbus Waldenström Zentralnervensystem Erkrankung) Syndrom, Amyloidose oder Light Chain Deposition Disease oder andere Paraprotein-vermittelte Erkrankung

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreie Überleben in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national und international geführter, kontroverser Diskussionen. Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“. Eine Krankheitsprogression bedeutet in der Regel für den Patienten eine Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome aufgrund der Tumorinfiltration des Knochenmarks, Vergrößerung der Lymphknoten und/oder Milz sowie der erhöhten Konzentration an

monoklonalem IgM Protein. Als unstrittig kann deshalb zumindest die Bedeutung des Endpunktes innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. Der G-BA beschreibt in dem Beratungsgespräch zu Zanubrutinib, dass ein spezifisches Einzelkriterium des progressionsfreien Überlebens im vorliegenden Fall als patientenrelevant betrachtet werden kann. Hierbei verweist der G-BA auf die modifizierten IWWM-Kriterien, nach welchen auch die Entwicklung neuer Symptome der Erkrankung als Nachweis einer Krankheitsprogression definiert wird. Der G-BA regt daher an die Ergebnisse zu diesem Einzelkriterium, sofern möglich, separat im Dossier für die Nutzenbewertung darzustellen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a).

Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3)

Die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wird in der ASPEN Studie als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Beginn einer neuen, außerhalb des Studienprotokolles durchgeführten Behandlung des Morbus Waldenström operationalisiert. Studienteilnehmer, die keine weiterführende Behandlung erhielten, werden zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite zensiert. Grundsätzlich ist das klinische Bild von Patienten mit Morbus Waldenström hinsichtlich des Fortschreitens der Erkrankung und der Ausprägung der Symptomatik individuell sehr verschieden. Aus diesem Grund erfolgt die Entscheidung zum Beginn einer neuen Therapie unter einer Nutzen-Risiko-Abwägung auf der Basis patienten- und krankheitsspezifischer Aspekte und mit dem Ziel, einen patientenrelevanten Schaden durch drohende Komplikationen oder eine Verschlechterung der Lebensqualität zu vermeiden. Eine Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie beschreibt im Kontext onkologischer Erkrankungen, dass der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten länger auf einem höheren Niveau gehalten werden kann, da die Initiierung einer neuen Behandlung in aller Regel bei einer Krankheitsprogression erfolgt. Darüber hinaus können die Therapien zur Behandlung des Morbus Waldenströms selbst zu zusätzlichen Komplikationen führen, weshalb eine potenziell geringere Medikamentenlast und eine Verlängerung des Zeitraums bis zur nachfolgenden Therapie als Therapieziele gelten. Für Morbus Waldenström Patienten kann die Verlängerung bis zur nachfolgenden Therapie eine geringere Morbidität und eine verbesserte Lebensqualität bedeuten, da die nachfolgenden Therapien in der Regel Chemotherapien sind, die mit belastenden Nebenwirkungen einhergehen (Buske et al., 2019).

Fatigue, Appetitverlust, Diarrhöe und Schmerzen (EORTC QLQ-C30) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4)

Fatigue, Appetitverlust, Diarrhöe und Schmerzen stellen patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome dar. Die Symptome zeigen unmittelbar die Morbidität der Patienten an (Buske et al., 2019). Eine höhere Fatigue ist mit einer höheren Krankheitslast verbunden. Ein Appetitverlust spricht für eine Progression der Erkrankung. Höhere Raten an Diarrhöe können auf die Krankheit oder unerwünschte Ereignisse der Studienmedikationen zurückgeführt werden. Eine geringere Rate an Diarrhöe zeigt eine geringere Morbidität an (Cocks et al., 2011). Schmerzen sind ebenfalls als patientenrelevantes Symptom anzusehen.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein spezifischer Fragebogen für onkologische Erkrankungen. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelmodule (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline, zu allen 3 Behandlungszyklen während den ersten 12 Monaten und danach alle 6 Behandlungszyklen bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 oder bis zum Abbruch der Behandlung erhoben. Die Erfassung der Morbidität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ist adäquat operationalisiert und entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten. In dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Zanubrutinib hat der G-BA die Validität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für das vorliegende Anwendungsgebiet bestätigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Allgemeiner Gesundheitszustand (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der ASPEN Studie mit Hilfe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 wie oben beschrieben operationalisiert. Die Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ist adäquat operationalisiert und entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021a).

Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6)

Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertungen bestehen aus unerwünschten Ereignissen (UEs) (einschließlich schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs), Überempfindlichkeitsreaktionen, UEs von besonderem Interesse) sowie Laboruntersuchungen, Vitalzeichen, und körperliche Untersuchungen.

Unerwünschte Ereignisse (UE):

Kriterien für die Feststellung, ob ein abnormes objektives Testergebnis (Laborparameter [vollständiges Blutbild [CBC], Serumchemie, Gerinnung und Urinanalyse], Vitalzeichen und EKGs), eine Komplikation für ein Verfahren gemäß einem vorgeschriebenen Protokoll (z. B. von Studienmedikamenten) oder eine Änderung der körperlichen Untersuchungsergebnisse als UE gemeldet werden sollte sind wie folgt, aber nicht beschränkt auf, festgelegt:

- Ergebnis / Befund ist mit begleitenden klinischen Anzeichen und Symptomen assoziiert (neuer Beginn oder verschärft in der Schwere der Häufigkeit im Vergleich zu der Baseline) und / oder
- Ergebnis / Befund erfordert zusätzliche Diagnostiktests (außer diagnostische Ausschluss-tests) oder medizinisch-chirurgische Eingriffe und / oder
- Ergebnis / Befund würde eine Änderung in der Dosierung der Studienmedikation oder Ausschluss aus der Studie, signifikante zusätzliche begleitende medikamentöse Behandlung oder andere Therapie bedeuten und / oder
- Ergebnis / Befund führt zu einem Ereignis, welches in der Definition eines SUE enthalten ist
- Ergebnis / Befund wird als unerwünschtes Ereignis durch den Prüfarzt betrachtet.

Der Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit umfasste in allen Studien, in denen dieser Endpunkt berichtet wurde, die Auswertung von UEs. UEs wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 klassifiziert und nach NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.

Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse:

Alle in den Abschnitten 4.3.1.3.1.9 und 4.3.1.3.2.9 dargestellten Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit beziehen sich auf mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse. Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die an oder nach der ersten Dosis des Arzneimittels bis zu 30 Tage nach Absetzen des Arzneimittels auftraten oder eine Verschlechterung des Schweregrads gegenüber dem Ausgangswert (Vorbehandlung) oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat.

Schwere unerwünschte Ereignisse:

Ein schweres unerwünschtes Ereignis wird definiert als ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt oder sich im Verlauf der Studie verschlechtert und einem Schweregrad 3 oder höher nach NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft wird.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (engl. *serious adverse events* = SUE):

Ein schwerwiegendes UE (SUE) wird definiert als ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt oder sich im Verlauf der Studie verschlechtert und eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod
- Ist unmittelbar lebensbedrohlich
- Erforderlicher stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts

- Führt zu einer anhaltenden signifikanten Behinderung oder Invalidität
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden kann oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern

Tod wegen unerwünschten Ereignissen:

Ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt oder sich im Verlauf der Studie verschlechtert und zum Tod des Patienten führt wird zusätzlich gesondert berichtet.

Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen:

Ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt oder sich im Verlauf der Studie verschlechtert und zum Abbruch der Studienmedikation eines Patienten führt wird zusätzlich gesondert berichtet.

UE von besonderem Interesse (AESI):

Kategorien von AESI einschließlich der für jede Kategorie verwendeten Suchkriterien sind wie folgt definiert (BeiGene, 2020):

- Blutungen (einschließlich kleinerer Blutungen wie Quetschungen und Petechien):
 - Suchkriterien: Blutungsbegriffe (ohne Laborbegriffe) (*Standardized MedDRA Query* = SMQ)
- Schwere Blutung - Definiert als schwere Blutung oder Blutungen \geq Grad 3 an einer beliebigen Stelle oder Blutung des zentralen Nervensystems beliebigen Grades:
 - Suchkriterium: Schwere Blutung:
 - Subduralhämatom *preferred terms* (PT), Subduralblutung PT
 - Alle Blutungs-PTs, wenn die *System Organ Class* nach MedDRA (SOC) für das UE "Störungen des Nervensystems" ist oder
 - Schwere oder \geq Grad 3 Blutung PTs, wenn die SOC für das UE "Störungen des Nervensystems" ist
- Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern
 - Suchkriterium: Vorhofflimmern PT, Vorhofflattern PT
- Bluthochdruck
 - Suchkriterium: Bluthochdruck (SMQ)
- Zweite primäre Malignome (Hautkrebs)
 - Suchkriterium: Bösartige Tumore (SMQ)
 - Unterkategorie: Bösartige Hauttumore (SMQ)
- Tumor-Lyse-Syndrom
 - Suchkriterium: Tumor-Lyse-Syndrom (SMQ)
- Infektion (Opportunistische Infektionen):
 - Suchkriterium: Infektionen: Infektionen und Infektionskrankheiten SOC

- Unterkategorie: Opportunistische Infektionen: Opportunistische Infektionen (*Customized MedDRA Query* = CMQ)
- Neutropenie:
 - Suchkriterium: Neutropenie PT, Neutrophilenzahl vermindert PT, Febrile Neutropenie PT, Agranulozytose PT, Neutropenische Infektion PT, Neutropenische Sepsis PT
- Thrombozytopenie:
 - Suchkriterium: Thrombozytopenie PT, Verminderte Thrombozytenzahl PT
- Anämie
 - Anämie PT, Hämoglobin vermindert PT

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

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.

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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da eine RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen wurde.

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.

Sensitivitätsanalysen wurden in der RCT ASPEN für den primären Endpunkt „Ansprechen der Therapie“ durchgeführt. Da dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant erachtet wird, werden keine Sensitivitätsanalysen im Dossier präsentiert.

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher 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.

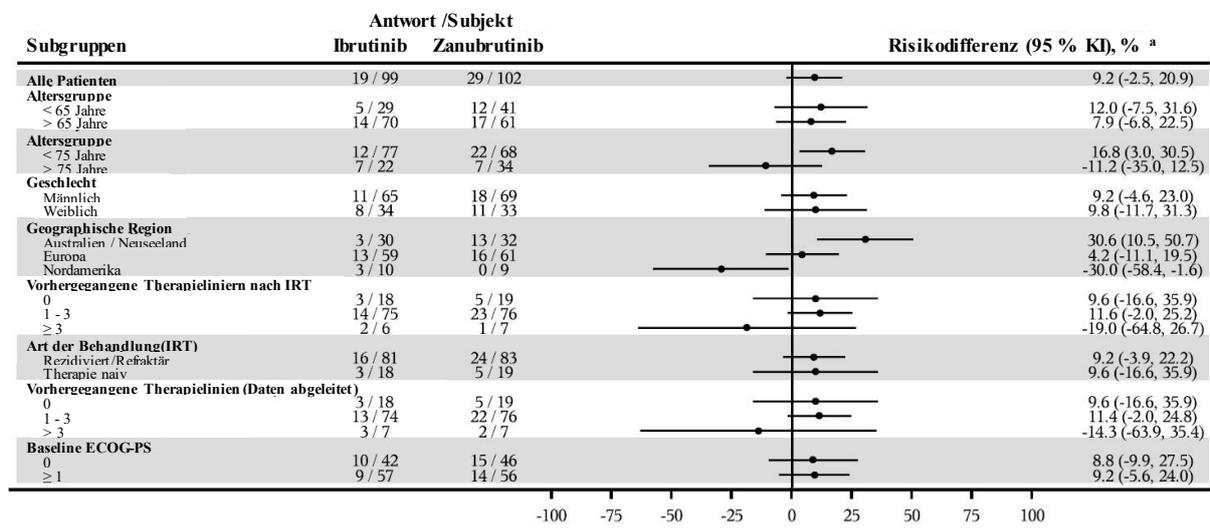
Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten 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.

Für die in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde in der ASPEN Studie folgende a priori definierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Behandlungsstatus der Studienteilnehmer zu Baseline (rezidiert/refraktär vs. Therapie naiv)

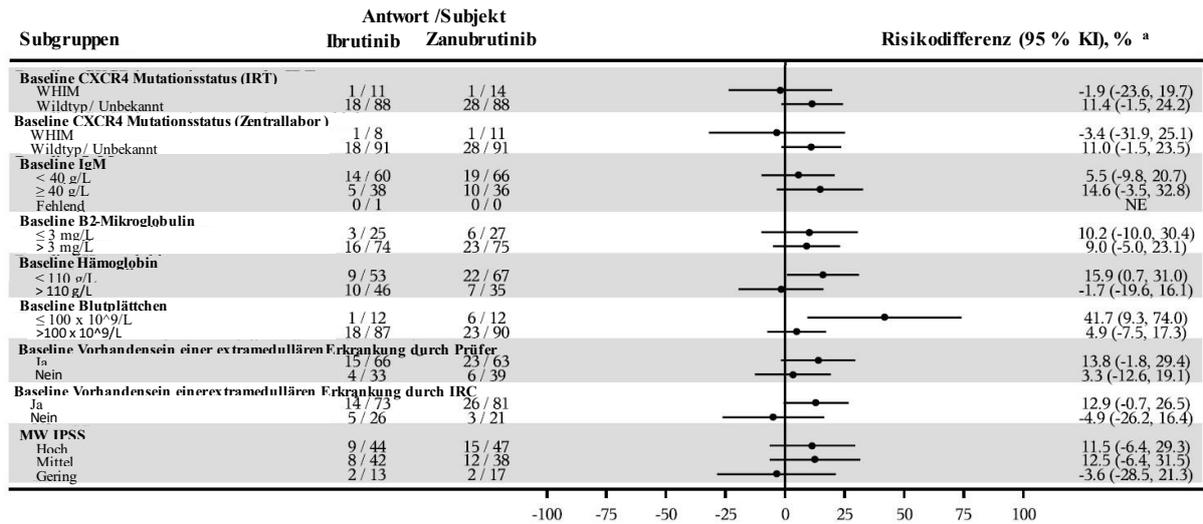
Weitere Subgruppenanalysen zu den Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium, sowie Zentrums- und Ländereffekte wurden in der ASPEN Studie lediglich für den primären Endpunkte a priori definiert. Bei dem primären Endpunkt „Ansprechen der Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation auf die Behandlung mit Zanubrutinib im Verbleich zu dem Ansprechen auf einer Behandlung mit Ibrutinib bestimmt mittels der Very good partial response (VGPR)- und der complete response (CR)-Ansprechraten“ handelt es sich um keinen patientenrelevanten Endpunkt. Dementsprechend wird dieser Endpunkt in diesem Dossier nicht berichtet.

Des Weiteren zeigt der Forest-Plot zu den entsprechenden Subgruppenanalysen (Vgl. Abbildung 4-1 und Abbildung 4-2) keine signifikante Effektmodifikation für die untersuchten Faktoren. Tabelle 4-5 bestätigt dies. Es gilt die Annahme, dass dieser Effekt auch bei den weiteren Endpunkten nicht variiert. Dementsprechend wird auf eine Post-hoc Subgruppenanalyse für alle patientenrelevanten Endpunkte verzichtet.



a: Unstratifizierte Ratenunterschiede und 95% Konfidenzintervall.
 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; IRT Interactive Response Technology ; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
 Datenschnitt: 31AUG2019; Datenextraktion: 26NOV2019; Datenquelle: ADBASE, ADRSIRC, ADSL

Abbildung 4-1: Forest-Plot-Diagramm der CR- oder VGPR-Rate der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf (BeiGene, 2020): Abbildung 14.2.1.1.2



a: Unstratifizierte Ratenunterschiede und 95% Konfidenzintervall.
 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; IRT Interactive Response Technology; WHIM: Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom; L: Liter; MW: Morbus Waldenström;
 IRC: unabhängiges Überprüfungsgremium; IPSS: Internationales Prognostisches Punkte-system
 Datenschnitt: 31AUG2019; Datenextraktion: 26NOV2019; Datenquelle: ADBASE, ADRSIRC, ADSL

Abbildung 4-2: Forest-Plot-Diagramm (Fortsetzung) der CR- oder VGPR-Rate der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf (BeiGene, 2020): Abbildung 14.2.1.1.2

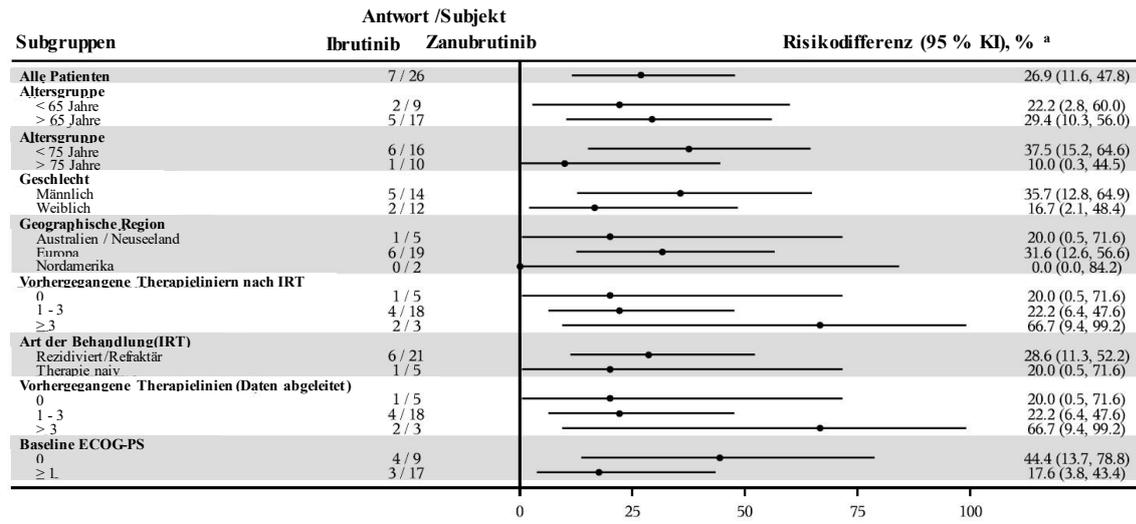
Tabelle 4-5: Risikodifferenz in den Subgruppenmerkmalen für die CR- oder VGPR-Raten der kombinierten Gesamtbewertung durch das unabhängiges Überprüfungs-gremium in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: Quelle (BeiGene, 2021b): Tabelle 14.2.1.1.2

	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Ibrutinib	Zanubrutinib	Risiko- differenz (95% KI); % ^a	P-Wert ^b
Alle Patienten	19 / 99	29 / 102	9,2 (-2,5; 20,9)	0,1291
Altersgruppe				
≤ 65 Jahre	5 / 29	12 / 41	12,0 (-7,5; 31,6)	0,3386
> 65 Jahre	14 / 70	17 / 61	7,9 (-6,8; 22,5)	0,3572
≤ 75 Jahre	12 / 77	22 / 68	16,8 (3,0; 30,5)	0,0184
> 75 Jahre	7 / 22	7 / 34	-11,2 (-35,0; 12,5)	0,4185
Geschlecht				
Männer	11 / 65	18 / 69	9,2 (-4,6; 23,0)	0,2438
Frauen	8 / 34	11 / 33	9,8 (-11,7; 31,3)	0,5287
Geographische Region				
Australien/Neuseeland	3 / 30	13 / 32	30,6 (10,5; 50,7)	0,0072
Europa	13 / 59	16 / 61	4,2 (-11,1; 19,5)	0,6817
Nord-Amerika	3 / 10	0 / 9	-30,0 (-58,4; -1,6)	0,0895
Vorherige Therapielinien (IRT)				
0	3 / 18	5 / 19	9,6 (-16,6; 35,9)	0,5279
1-3	14 / 75	23 / 76	11,6 (-2,0; 25,2)	0,1083
>3	2 / 6	1 / 7	-19,0 (-64,8; 26,7)	0,5778

Art der Behandlung (IRT)				
Rezidiert/Refraktär	16 / 81	24 / 83	9,2 (-3,9; 22,2)	0,2243
Therapie naiv	3 / 18	5 / 19	9,6 (-16,6; 35,9)	0,5279
Vorherige Therapielinien (Daten abgeleitet)				
0	3 / 18	5 / 19	9,6 (-16,6; 35,9)	0,5279
1-3	13 / 74	22 / 76	11,4 (-2,0; 24,8)	0,1079
>3	3 / 7	2 / 7	-14,3 (-63,9; 35,4)	0,7348
Baseline ECOG-PS				
0	10 / 42	15 / 46	8,8 (-9,9; 27,5)	0,5299
≥ 1	9 / 57	14 / 56	9,2 (-5,6; 24,0)	0,2589
Baseline CXCR4 Mutationsstatus (IRT)				
WHIM	1 / 11	1 / 14	-1,9 (-23,6; 19,7)	0,9657
Wildtyp / Unbekannt	18 / 88	28 / 88	11,4 (-1,5; 24,2)	0,0944
Baseline CXCR4 Mutationsstatus (Zentrallabor)				
WHIM	1 / 8	1 / 11	-3,4 (-31,9; 25,1)	0,9148
Wildtyp / Unbekannt	18 / 91	28 / 91	11,0 (-1,5; 23,5)	0,0966
Baseline IgM				
<40 g/L	14 / 60	19 / 66	5,5 (-9,8; 20,7)	0,5322
≥ 40 g/L	5 / 38	10 / 36	14,6 (-3,5; 32,8)	0,1302
Fehlend	0 / 1	0 / 0	k,A,	
Baseline B2-Mikroglobulin				
≤ 3 mg/L	3 / 25	6 / 27	10,2 (-10,0; 30,4)	0,3574
> 3 mg/L	16 / 74	23 / 75	9,0 (-5,0; 23,1)	0,2439

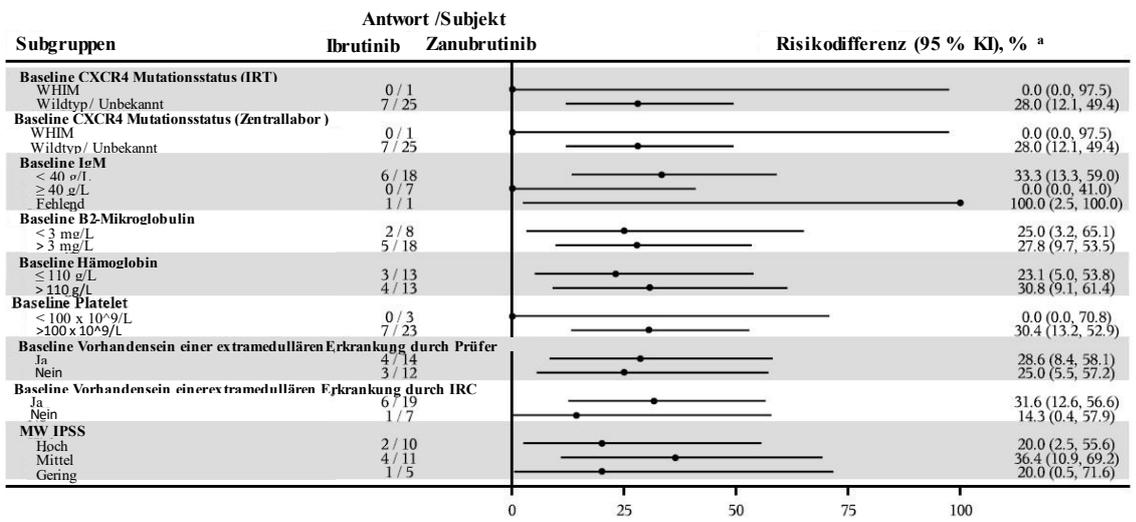
Baseline Hämoglobin				
≤110 g/L	9 / 53	22 / 67	15,9 (0,7; 31,0)	0,0544
>110 g/L	10 / 46	7 / 35	-1,7 (-19,6; 16,1)	0,9122
Baseline Blutplättchen				
≤ 100 x 10 ⁹ /L	1 / 12	6 / 12	41,7 (9,3; 74,0)	0,0288
>100 x 10 ⁹ /L	18 / 87	23 / 90	4,9 (-7,5; 17,3)	0,5320
Baseline Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung durch Prüfer				
Ja	15 / 66	23 / 63	13,8 (-1,8; 29,4)	0,0903
Nein	4 / 33	6 / 39	3,3 (-12,6; 19,1)	0,7169
Baseline Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung durch IRC				
Ja	14 / 73	26 / 81	12,9 (-0,7; 26,5)	0,0753
Nein	5 / 26	3 / 21	-4,9 (-26,2; 16,4)	0,6571
MW IPSS				
Hoch	9 / 44	15 / 47	11,5 (-6,4; 29,3)	0,2486
Mittel	8 / 42	12 / 38	12,5 (-6,4; 31,5)	0,2237
Gering	2 / 13	2 / 17	-3,6 (-28,5; 21,3)	0,8353
a: Unstratifizierte Differenz der Raten und 95% Konfidenzintervall				
b: Basierend auf Barnards exaktem unbedingten Test				

Zusätzlich wird in der ASPEN Studie eine einarmige, nicht kontrollierte Analyse für Patienten mit MW mit MYD88-Wildtyp (Kohorte 2) parallel zur Analyse der Patienten mit MW mit MYD88 Mutation (Kohorte 1) durchgeführt. Die Ergebnisse der Analyse für Kohorte 2 (Patienten mit MW mit MYD88-Wildtyp) werden ergänzend dargestellt. Da es sich bei diesem Studienarm C nicht um eine randomisierte, kontrollierte Erhebung handelt, werden die Ergebnisse zur Unterstützung dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (vgl. Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4).



a: Unstratifizierte Ratenunterschiede und 95% Konfidenzintervall.
 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; IRT Interactive Response Technology ; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group -Performance Status
 Datenschnitt: 31AUG2019; Datenextraktion: 26NOV2019; Datenquelle: ADBASE, ADRSIRC, ADSL

Abbildung 4-3: Forest-Plot-Diagramm der CR- oder VGPR-Rate der Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf (BeiGene, 2020): Abbildung 14.2.1.1.3



a: Unstratifizierte Ratenunterschiede und 95% Konfidenzintervall.
 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; IRT Interactive Response Technology; WHIM: Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom; L: Liter; MW: Morbus Waldenström;
 IRC: unabhängiges Überprüfungsgremium; IPSS: Internationales Prognostisches Punktesystem
 Datenschnitt: 31AUG2019; Datenextraktion: 26NOV2019; Datenquelle: ADBASE, ADRSIRC, ADSL

Abbildung 4-4: Forest-Plot-Diagramm (Fortsetzung) der CR- oder VGPR-Rate der Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf (BeiGene, 2020): Abbildung 14.2.1.1.3

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

¹² Schöttker B, Lümann 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.*

Nicht zutreffend

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 4-6: 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
ASPEN	ja	ja	laufend	25.01.2017 – noch laufend Datum der Applikation der Studienmedikation an den ersten Patienten: 25.01.2017 Laufende Studie mit einem Datenschnitt vom 31.08.2019 und einem Datenschnitt vom 31.08.2020	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation): • Studienarm A: Zanubrutinib • Studienarm B: Ibrutinib Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp): • Studienarm C: Zanubrutinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Die in Tabelle 4-6 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus zum 09.11.2021 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

Im Indikationsgebiet MW wurden bzw. werden derzeit keine weiteren RCTs mit Zanubrutinib durchgeführt

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.

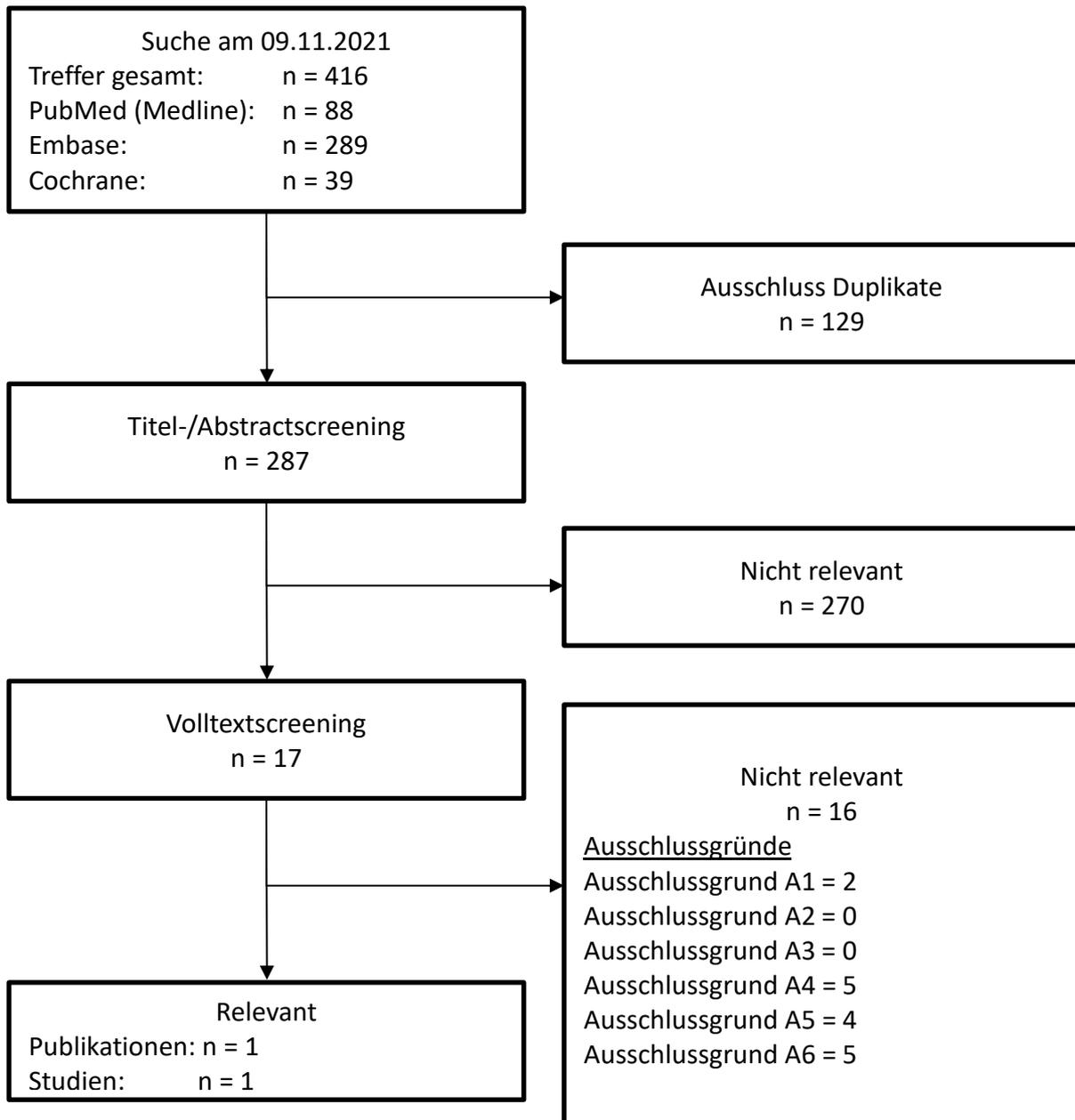


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde zuletzt am 09.11.2021 durchgeführt. Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete PubMed (MEDLINE), EMBASE und COCHRANE CENTRAL, worüber insgesamt 416 potenzielle Artikel identifiziert wurden (siehe Abbildung 4-5).

Nach der Entfernung von 129 Duplikaten blieben 287 Titel und Abstracts erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach Titel und Abstract Bewertung wurden 270 Artikel ausgeschlossen, sodass 17 Volltextartikel überprüft wurden. Von diesen wurden weitere 16 Artikel wegen Irrelevanz zur Fragestellung ausgeschlossen. Häufigster Grund des Ausschlusses waren dabei die Art der Publikation (Poster oder Konferenzvorträge zur ASPEN Studie) bzw.

niedrigere Evidenzstufe (Studie Phase 1/2), in der zwar die aktuelle RCT ASPEN identifiziert werden konnte, bzw. ohne therapeutisch relevante Angaben. Hierbei ist zum einen die Publikation von Tam et al. (2018) zu nennen, die das Studiendesign der Phase 3 ASPEN Studie beschreibt.

Zum anderen wurde die Publikation Dimopoulos et al. (2020) ausgeschlossen, da diese die Ergebnisse der Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp) (nichtrandomisierter Arm) der Phase 3-Studie ASPEN enthält. Alle ausgeschlossenen Referenzen wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 dokumentiert. Tam et al. (2020) beschreibt die vorläufigen Ergebnisse der identifizierten randomisiert kontrollierten Phase 3 ASPEN Studie des pharmazeutischen Unternehmers und ist somit die einzig eingeschlossene Publikation zur einzig verfügbaren randomisiert kontrollierten Studie.

Es wird explizit auch auf den Artikel von Dimopoulos et al. (2020) hingewiesen, der die Ergebnisse der Ein-Arm-Subgruppe darstellt (Kohorte 2: Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp), deren Ergebnisse ebenfalls in Ergänzung zum Parallelarm hier in Abschnitt 4.3.1 aufgeführt sind.

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 4-6) 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 4-8: 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)
BGB-3111-302 (ASPEN)	clinicaltrials.gov: NCT03053440 (ClinicalTrials.Gov, 2017) EUCTR: 2016-002980-33 (EU Clinical Trials Register, 2016) ICTRP: 2016-002980-33 (ICTRP, 2016)	ja	Ja	Laufend
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.				

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), [EU clinical trials](https://www.clinicaltrialsregister.eu/) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Suche wurde zuletzt am 09.11.2021 und damit zuletzt innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt.

Insgesamt konnten 124 Studienregistereinträge durch die Suche identifiziert und überprüft werden. 121 Studienregistereinträge wurden ausgeschlossen aufgrund der Durchführung in einer anderen Indikation oder aufgrund einer niedrigeren Evidenzstufe.

Als relevante Studie wurde die randomisiert kontrollierte Phase 3 ASPEN Studie 3111-302 identifiziert, die in den Studienregisterdatenbank [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03053440), [EU Clinical Trials Register](https://www.clinicaltrialsregister.eu/) (EUCTR2016-002980-33) und [ICTRP](http://apps.who.int/trialsearch/) gelistet ist.

Die Suche auf dem [Clinical Data Suchportal](https://clinicaldata.ema.europa.eu) der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach dem Wirkstoff Zanubrutinib oder Studiendaten der Studie der Phase 3 ASPEN Studie 3111-302 zuletzt am 09.11.2021 auf brachte keine Ergebnisse.

Am 31.08.2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. Die Suche auf <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html> nach dem Wirkstoff oder Studiendaten der Phase 3 ASPEN Studie 3111-302, zuletzt am 09.11.2021 durchgeführt, brachte keine Ergebnisse.

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.

Die in Tabelle 4-8 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 09.11.2021 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

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 4-6) 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 4-9: 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)
Placebokontrolliert				
nicht zutreffend				
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche in der Ergebnisdatenbank des Gemeinsamen Bundesausschusses nach dem Wirkstoff Zanubrutinib wurde zuletzt am 09.11.2021 durchgeführt.

Es wurden ausschließlich Nutzenbewertungen identifiziert, in denen Zanubrutinib in ausgeschlossenen Studienregistereinträgen benannt wurde. Somit konnten keine relevanten

Inhalte und keine weitergehende Studieninformationen oder Studienergebnisse zum Wirkstoff Zanubrutinib eingeschlossen werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-9 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 09.11.2021 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ASPEN	ja	ja	nein	Ja (BeiGene, 2020, BeiGene, 2021a, BeiGene, 2021d, BeiGene, 2021c)	ja clinicaltrials.gov: NCT03053440 (ClinicalTrials.gov, 2017) EUCTR: 2016-002980-33 (EU Clinical Trials Register, 2016) ICTRP: 2016-002980-33 (ICTRP, 2016)	ja (Tam et al., 2020)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: EU-CTR: <i>EU-Clinical Trials Register</i>; ICTPR: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2019a)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ASPEN	<p><u>Kohorte 1:</u> <u>Studienarm A (Zanubrutinib) und Studienarm B (Ibrutinib):</u> RCT, Phase III, Open-Label, zweiarmig, parallel</p> <p><u>Kohorte 2^a:</u> <u>Studienarm C (Zanubrutinib):</u> Phase III, Open-Label, einarmig, nicht kontrolliert</p>	<p>Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit unbehandeltem oder vorbehandeltem MW, klinische und definitive histologische Diagnose von MW, Behandlungsbedürftigkeit nach Kriterien des Konsensuspanels des IWWM-7 (Erfüllung von mindestens 1 Kriterium)</p> <p><u>Kohorte 1:</u> Studienteilnehmer mit MW mit MYD88- Mutation</p> <p><u>Kohorte 2:</u> Studienteilnehmer mit MW mit MYD88- Wildtyp</p>	<p><u>Kohorte 1:</u> <u>Studienarm A (N = 102)</u> Zanubrutinib (p. o.): 160 mg zweimal täglich (+ Plasmapherese)^b</p> <p><u>Studienarm B (N = 99)</u> Ibrutinib (p. o.): 420 mg einmal täglich (+ Plasmapherese)^b</p> <p><u>Kohorte 2:</u> <u>Studienarm C (n = 28):</u> Zanubrutinib (p. o.): 160 mg zweimal täglich (+ Plasmapherese)^b</p>	<p>Datum der Applikation der Studienmedikation an den ersten Patienten: 25.01.2017</p> <p>Datum der Datenschnitte für das vorliegende Dossier: 31.08.2019 und 31.08.2020</p>	<p><u>60 Studienzentren in 12 Ländern, hiervon waren zum Datenschnitt 56 Zentren in 12 Ländern aktiv:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Australien (11 aktive Zentren), • Deutschland (2 aktive Zentren), • Frankreich (1 aktives Zentrum), • Griechenland (1 aktives Zentrum), • Italien (9 aktive Zentren), • Niederlande (2 aktive Zentren), • Polen (4 aktive Zentren), • Spanien (8 aktive Zentren), • Schweden (1 aktives Zentrum), • Tschechische Republik (3 aktive Zentren), • Vereinigtes Königreich (7 aktive Zentren), • Vereinigte Staaten (7 aktive Zentren) <p>01/2017 – 08/2019 (laufend)</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate der CR oder VGPR, gemäß der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des sechsten IWWM bewertet <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate (MRR) • Dauer des Ansprechens • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur nachfolgenden Therapie • Funktion und Symptome (EORTC QLQ-C30) • Anti-Lymphom-Wirkungen • allgemeiner Gesundheitszustand • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • medizinische Ressourcennutzung
<p>a: Kohorte 2 (Patienten mit MW mit einem MYD88- Wildtyp): Studienarm C (Zanubrutinib Monotherapie) wird für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Während den ersten 2 Zyklen der Studienbehandlung können Studienteilnehmer eine Plasmapherese erhalten haben, wenn dies klinisch angezeigt war (Bis zum Datenschnitt war dies bei keinem Studienteilnehmer der Fall). Studienteilnehmer, die nach Zyklus 2 der Studienbehandlung eine Plasmapherese benötigten, wurden als Studienteilnehmer mit progressiver Erkrankung eingestuft.</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2019a)

Studie	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)		Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
	Studienarm A	Studienarm B	Studienarm C ^a
ASPEN	Zanubrutinib (p. o.): 160 mg zweimal täglich + Plasmapherese ^b	Ibrutinib (p. o.): 420 mg einmal täglich + Plasmapherese ^b	Zanubrutinib (p. o.): 160 mg zweimal täglich + Plasmapherese ^b

a: Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit einem MYD88- Wildtyp): Studienarm C (Zanubrutinib) wird für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

b: Während den ersten 2 Zyklen der Studienbehandlung können Studienteilnehmer eine Plasmapherese erhalten haben, wenn dies klinisch angezeigt war (Bis zum Datenschnitt war dies bei keinem Studienteilnehmer der Fall). Studienteilnehmer, die nach Zyklus 2 der Studienbehandlung eine Plasmapherese benötigten, wurden als Studienteilnehmer mit progressiver Erkrankung eingestuft.

Abkürzungen: p. o.: *per os*; MW: Morbus Waldenström

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2020) Tabellen 14.1.2.2.1 und 14.1.2.2.2

	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)		Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
	ASPEN Studienarm B (Ibrutinib + Plasmapherese ^a)	ASPEN Studienarm A (Zanubrutinib + Plasmapherese ^a)	ASPEN Studienarm C ^b (Zanubrutinib + Plasmapherese ^a)
N	99	102	28
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	69,9 (8,59)	69,2 (10,26)	70,1 (13,57)
Median	70,0	70,0	72,0
Min, Max	38; 90	45; 87	39; 87
Altersgruppen [n (%)] ^c			
≤ 65 Jahre	29 (29,3)	41 (40,2)	9 (32,1)
> 65 Jahre	70 (70,7)	61 (59,8)	19 (67,9)
≤ 75 Jahre	77 (77,8)	68 (66,7)	16 (57,1)
> 75 Jahre	22 (22,2)	34 (33,3)	12 (42,9)

Geschlecht [n (%)] ^c			
m	65 (65,7)	69 (67,6)	14 (50,0)
w	34 (34,3)	33 (32,4)	14 (50,0)
Ethnizität [n (%)] ^c			
asiatisch	0 (0,0)	4 (3,9)	0 (0,0)
weiß	95 (96,0)	88 (86,3)	27 (96,4)
nicht berichtet / unbekannt	4 (4,0)	10 (9,8)	1 (3,6)
Herkunft [n (%)] ^c			
nicht latein-amerikanisch oder hispanisch	91 (91,9)	82 (80,4)	24 (85,7)
latein-amerikanisch oder hispanisch	5 (5,1)	4 (3,9)	3 (10,7)
nicht berichtet / unbekannt	3 (3,0)	16 (15,7)	1 (3,6)
ECOG PS [n (%)] ^c			
0	42 (42,4)	46 (45,1)	9 (32,1)
1	50 (50,5)	50 (49,0)	15 (53,6)
2	7 (7,1)	6 (5,9)	4 (14,3)
HBcAb [n (%)] ^c			
positiv	4 (4,0)	7 (6,9)	2 (7,1)
negativ	94 (94,9)	95 (93,1)	26 (92,9)
fehlend	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HCV-Antikörper [n (%)] ^c			
positiv	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
negativ	97 (98,0)	102 (100,0)	28 (100,0)
fehlend	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
QTcF (msec) [n (%)] ^c			
> 450	7 (7,1)	15 (14,7)	1 (3,6)
> 480	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
> 500	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>a: Während den ersten 2 Zyklen der Studienbehandlung können Studienteilnehmer eine Plasmapherese erhalten haben, wenn dies klinisch angezeigt war (Bis zum Datenschnitt war dies bei keinem Studienteilnehmer der Fall). Studienteilnehmer, die nach Zyklus 2 der Studienbehandlung eine Plasmapherese benötigten, wurden als Studienteilnehmer mit progressiver Erkrankung eingestuft.</p> <p>b: Kohorte 2 (Patienten mit MW mit einem MYD88- Wildtyp): Studienarm C (Zanubrutinib Monotherapie) wird für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>c: Anteile ergeben durch Runden ggf. nicht 100 %.</p> <p>Abkürzungen: N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; m: männlich; w: weiblich; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>; HBcAb: Anti-Hepatitis B Virus Core-Antigen (<i>Anti-Hepatitis B Virus Core Antibody</i>); HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Morbus Waldenström</p>			

Tabelle 4-14: Krankheitsgeschichte der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, basierend auf BeiGene (2020) Tabellen 14.1.2.3.1 und 14.1.2.3.2

	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)		Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
	ASPEN Studienarm A (Zanubrutinib + Plasmapherese^a)	ASPEN Studienarm B (Ibrutinib + Plasmapherese^a)	ASPEN Studienarm C^b (Zanubrutinib + Plasmapherese^a)
N	102	99	28
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose nach Angaben des Prüfarztes [n (%)]			
Geringes Risiko (egl. low risk)	13 (12,7)	24 (24,2)	4 (14,3)
Mittleres Risiko (egl. intermediate risk)	23 (22,5)	18 (18,2)	7 (25,0)
Hohes Risiko (egl. high risk)	16 (15,7)	11 (11,1)	6 (21,4)
Unbekannt	50 (49,0)	46 (46,5)	11 (39,3)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt nach Angaben des Prüfarztes [n (%)]			
Geringes Risiko (egl. low risk)	22 (21,6)	23 (23,2)	4 (14,3)
Mittleres Risiko (egl. intermediate risk)	35 (34,3)	39 (39,4)	14 (50,0)
Hohes Risiko (egl. high risk)	43 (42,2)	36 (36,4)	10 (35,7)
Unbekannt	2 (2,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Dosis (Jahre) ^a			
Mittelwert (SD)	6,48 (6,189)	6,12 (5,053)	5,34 (4,895)
Median	4,25	4,94	3,65
Min, Max	0,1; 23,2	0,1; 24,9	0,1; 20,3
Anzahl der vorherigen Therapielinien [n (%)] ^c			
0	19 (18,6)	18 (18,2)	5 (17,9)
1-3	76 (74,5)	74 (74,7)	20 (71,4)
> 3	7 (6,9)	7 (7,1)	3 (10,7)
Zeit von der letzten Progression der Krankheit bis zur ersten Dosis (Monate) ^a			
n	43	43	13
Mittelwert (SD)	3,63 (3,051)	6,05 (11,468)	2,33 (1,355)
Median	3,02	2,04	2,00
Min, Max	0,8; 16,3	0,3; 65,3	0,8; 5,6
Basiswert IgM (g/L, Zentrallabor)			
n	102	98	27
Mittelwert (SD)	33,19 (18,273)	36,31 (20,904)	32,32 (17,922)
Median	31,75	34,15	28,50
Min, Max	5,8; 86,9	2,4; 108,0	5,6; 73,4

≥ 40 g/L [n (%)]	36 (35,3)	38 (38,4)	8 (28,6)
< 40 g/L [n (%)]	66 (64,7)	60 (60,6)	19 (67,9)
Fehlend [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (3,6)
Basiswert Absolute Anzahl an Neutrophilen (10 ⁹ /L, Zentrallabor)			
n	101	99	28
Mittelwert (SD)	3,23 (1,460)	3,30 (1,429)	3,34 (1,388)
Median	3,10	3,10	3,11
Min, Max	0,6, 8,5	0,4, 7,6	1,4, 7,4
≤ 1.5 x 10 ⁹ /L [n (%)]	11 (10,8)	7 (7,1)	1 (3,6)
> 1.5 x 10 ⁹ /L [n (%)]	90 (88,2)	92 (92,9)	27 (96,4)
Fehlend [n (%)]	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Genotyp durch LDT/Sanger-Methode [n (%)] ^c			
MYD88 ^{MUT} /CXCR4 ^{WT}	91 (89,2)	90 (90,9)	0 (0,0)
MYD88 ^{MUT} /CXCR4 ^{WHIM}	11 (10,8)	8 (8,1)	0 (0,0)
MYD88 ^{MUT} /CXCR4 ^{UNK}	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MYD88 ^{WT} /CXCR4 ^{WT}	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (82,1)
MYD88 ^{WT} /CXCR4 ^{WHIM}	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)
MYD88 ^{WT} /CXCR4 ^{UNK}	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)
MYD88 ^{UNK} /CXCR4 ^{UNK}	0 (0,0)	1 (1,0) ^b	2 (7,1)
<p>a: Zeit bis zum Datum der Randomisierung, wenn ein Patient nicht dosiert wurde.</p> <p>b: Knochenmarkaspirat- und -biopsieproben, die von Patient 3808002 beim Screening-Besuch entnommen wurden, wurden an das lokale Labor und nicht an das zentrale Labor der Studie geschickt. Ein kommerzieller klinischer Test auf der Basis von NGS für Mutationen einschließlich MYD88 wurde anstelle des LDTs bestellt. Die NGS-Ergebnisse zeigten, dass der Patient positiv für die MYD88 Mutation war.</p> <p>c: Anteile ergeben durch Runden ggf. nicht 100 %.</p> <p>Abkürzungen: N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MYD88: <i>myeloid differentiation primary response gene 88</i>; MUT: Mutation; WT: Wildtyp; WHIM: Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom; UNK: unbekannt (engl. <i>unknown</i>); NGS: <i>Next Generation Sequencing</i>; LDT: <i>laboratory developed test</i>; MW: Morbus Waldenström</p>			

Die Erhebungen zur Krankheitsgeschichte der Studienpopulationen wurden in der ASPEN Studie von den Prüffärzten durchgeführt. Laborparameter, wie die Anzahl der Neutrophilen oder die IgM-Werte wurden im Zentrallabor gemessen.

Hervorzuheben ist, dass die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Zanubrutinib zum Zeitpunkt des Studieneintritts durchschnittlich ein höheres Krankheitsstadium mit einem höheren Mortalitätsrisiko aufweist als die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Zur Klassifizierung der Krankheitsstadien des MW wird in den Leitlinien und in der einschlägigen Literatur häufig das Mortalitätsrisiko angegeben (Morel et al., 2009, American Cancer Society, 2021). Hierbei findet das International Prognostic Scoring System for

Waldenstrom Macroglobulinemia (ISSWM) Anwendung. Ein geringes Risiko bedeutet in diesem Kontext, dass der entsprechende Patient eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hat und somit eine geringere Wahrscheinlichkeit in einem festgelegten Zeithorizont zu versterben. Patienten mit einem hohen Risiko haben entsprechend eine höhere Wahrscheinlichkeit in dem zugrunde gelegten Zeithorizont zu versterben:

- ISSWM Risikogruppe „gering“: Die Überlebenswahrscheinlichkeit über fünf Jahre von Patienten mit einem geringen Risiko beträgt 87 % und das mittlere Gesamtüberleben dieser Patientengruppe beträgt 12 Jahre.
- ISSWM Risikogruppe „mittel“: Die Überlebenswahrscheinlichkeit über fünf Jahre von Patienten mit einem mittleren Risiko beträgt 68 % und das mittlere Gesamtüberleben dieser Patientengruppe beträgt 8 Jahre.
- ISSWM Risikogruppe „hoch“: Die Überlebenswahrscheinlichkeit über fünf Jahre von Patienten mit einem hohen Risiko beträgt 36 % und das mittlere Gesamtüberleben dieser Patientengruppe beträgt 3,5 Jahre.

Die oben beschriebene Risikoklassifizierung zur Bestimmung des Krankheitsstadiums beim MW wurde auch in der ASPEN Studie herangezogen. Im Studienarm mit Zanubrutinib hatten 21,6 % der Studienteilnehmer ein geringes Risiko, 34,3 % ein mittleres Risiko und 42,2 % ein hohes Risiko. Bei 2 % der Studienteilnehmer im Studienarm mit Zanubrutinib ist das Risiko unbekannt. Im Studienarm mit Ibrutinib hatten 23,2 % der Studienteilnehmer ein geringes Risiko, 39,4 % ein mittleres Risiko und 36,4 % ein hohes Risiko. Bei 1 % der Studienteilnehmer im Studienarm mit Ibrutinib ist das Risiko unbekannt (Vgl. Tabelle 4-14).

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.

Studie 3111-302 (ASPEN):

Patientenpopulation:

Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit einer klinischen und definitiven histologischen Diagnose von rezidivierender/refraktärer MW oder therapie-naive Patienten, welche von einem Prüfarzt als

ungeeignet für eine Standard-Chemo-Immuntherapie eingestuft wurden, kamen für die Studie in Frage. Die Patienten mussten mindestens ein Kriterium für eine Behandlung nach den Kriterien des Konsensuspanels der IWWM-7 (Dimopoulos et al., 2014) erfüllen und eine messbare Erkrankung, definiert durch einen Serum-IgM-Spiegel $> 0,5$ g/dL vorweisen. Bei Studienteilnehmer, die keine vorherige Therapie für MW erhalten haben, mussten die Einstufung als "ungeeignet für die Behandlung mit einer Standard Chemo-Immuntherapie" durch einen Prüfarzt, basierend auf Komorbiditäten und Risikofaktoren, erfolgt sein. Probanden, die nach einer Stammzelltransplantation einen Rückfall erlitten hatten, waren teilnahmeberechtigt, wenn die Transplantation mindestens 3 Monate (autolog) oder 6 Monate (allogen) her war. Die Patienten mussten einen Eastern ECOG PS von 0 bis 2, adäquate Hämatologie, Nieren-, Herz- und Leberfunktion sowie adäquate Gerinnungsparameter vorweisen. Basierend auf der MYD88-Gensequenzierung wurden die Studienteilnehmer entweder in Kohorte 1 (MYD88 Mutation) oder in Kohorte 2 (MYD88-Wildtyp) aufgenommen. Patienten mit MYD88-Wildtyp oder mit unbestimmtem MYD88-Mutationsstatus wurden in Kohorte 2 aufgenommen und erhielten Zanubrutinib in einem dritten, nicht-randomisierten Arm. Grund für diesen separierten Behandlungsarm ist das schlechte Ansprechen der Patienten mit MYD88-Wildtyp auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib, weshalb eine Behandlung mit Ibrutinib für diese Patienten in der Versorgungsrealität nicht angezeigt ist (Treon et al., 2021, Treon et al., 2015a, Treon et al., 2015b, Treon et al., 2012). Zudem weisen Patienten mit MYD88-Wildtyp eine signifikant höhere Mortalität auf als Patienten mit der Mutation MYD88^{L265} (Treon et al., 2014).

Intervention und Vergleichstherapie:

Kohorte 1: Die primäre Erhebung in der RCT ASPEN wurde in Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) durchgeführt. In dieser Kohorte wurden zwei Studienarme gebildet. Studienteilnehmer in Studienarm A erhielten Zanubrutinib 160 mg zweimal täglich. Der Zeitabstand zwischen 2 aufeinanderfolgenden Dosen sollte mindestens 8 Stunden betragen. Studienteilnehmer in Studienarm B erhielten Ibrutinib (p. o.): 420 mg einmal täglich.

Kohorte 2: Patienten mit der Mutation MYD88 Wildtyp weisen niedrigere bis keine Ansprechraten für die Behandlung mit Ibrutinib auf (Treon et al., 2015a, Treon et al., 2015b, Treon et al., 2012). Dementsprechend wurde eine einarmige Erhebung für Patienten mit MW mit MYD88-Wildtyp in die ASPEN Studie aufgenommen. Die Ergebnisse der Auswertung werden ergänzend dargestellt, aber nicht für die Ableitung des Nutzens von Zanubrutinib herangezogen. Die Studienteilnehmer in Kohorte 2 wurden dem sogenannten Studienarm C zugeordnet und erhielten Zanubrutinib 160 mg zweimal täglich. Der Zeitabstand zwischen 2 aufeinanderfolgenden Dosen sollte mindestens 8 Stunden betragen haben.

Zanubrutinib oder Ibrutinib wurde wie verordnet ab Zyklus 1 Tag 1 bis zur Progression der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität oder Tod, Rücknahme der Einwilligung oder Verlust in der Nachbeobachtung eingenommen.

In allen drei Studienarmen könnten während den ersten 2 Zyklen der Studienbehandlung Studienteilnehmer eine Plasmapherese erhalten haben, wenn dies klinisch angezeigt war (bis

zum Datenschnitt war dies bei keinem Studienteilnehmer der Fall). Studienteilnehmer, die nach Zyklus 2 der Studienbehandlung eine Plasmapherese benötigten, wurden als Studienteilnehmer mit progressiver Erkrankung eingestuft.

Bei der Studie ASPEN handelt es sich um eine Single-Comparator-Studie. Eine Multi-Comparator-Studie ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Zanubrutinib nicht notwendig, da sich, wie oben beschrieben wird, die Einzelsubstanz Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie qualifiziert. Eine Multi-Comparator-Studie wäre darüber hinaus mit weiteren Problemen in der Umsetzung verbunden. Bei der für diese Nutzenbewertung zugrunde liegenden Indikation handelt es sich um eine seltene Erkrankung. In dieser sehr kleinen Patientenpopulation ist die Rekrutierung von ausreichend Patienten für eine statistische Power der Studie über mehrere Komparatoren hinweg problematisch.

Dauer der Studie:

Am 25.01.2017 erhielt der erste Patient in der ASPEN Studie eine der Studienmedikation. Die Studie ist noch laufend. Das Datum des Datenschnitts, welcher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird, ist der 31.08.2019

Analysezeitraum:

Die Rekrutierung für die Studie ist abgeschlossen. Bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 wurden 229 Patienten in die Studien eingeschlossen und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Der erste Studienteilnehmer wurde am 25. Januar 2017 behandelt und der letzte Patient vor dem Datenschnitt erhielt seine erste Dosis am 10. Juli 2018 (BeiGene, 2020).

Außerdem liegen Ergebnisse eines zweiten Datenschnitts vom 31.08.2020 vor. Für diesen Datenschnitt liegen Anhänge für den klinischen Studienbericht aus 2019 vor (BeiGene, 2021a). Für den Datenschnitt vom 31.08.2020 wurden nicht alle Endpunkte evaluiert. An den entsprechenden Stellen in Abschnitt 4.3.1.3 wird darauf hingewiesen, auf welchen Datenschnitt sich die Erhebungen beziehen. Für die Ableitung des Zusatznutzen werden primär die Erhebungen zum Datenschnitt vom 31.08.2019 herangezogen.

Endpunkte:

Der primäre Endpunkt der ASPEN Studie „Ansprechen der Therapie gemessen mittels der VGPR/CR Rate“ wurde vom G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft. In der Literatur wird jedoch beschrieben, dass die Ansprechrate einen wichtigen klinischen Endpunkt bei MW darstellt. Owen et al. (2013) beschreiben, dass eine erhöhte Ansprechrate in MW mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben assoziiert ist. Basierend auf der Einschätzung des G-BAs zur Patientenrelevanz des Endpunkts wird dieser im vorliegenden Dossier jedoch nicht präsentiert und nicht für eine Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib herangezogen. Patientenrelevante Endpunkte der ASPEN Studie umfassten das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, Erhebungen des Fragenbogens EORTC QLQ-C30 zur Bestimmung der Morbidität und den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mittels des Fragenbogens EORTC QLQ-C30.

Darüberhinaus wurde die Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikationen (Zanubrutinib und Ibrutinib) analysiert.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in Australien (11 aktive Zentren), Deutschland (2 aktive Zentren), Frankreich (1 aktives Zentrum), Griechenland (1 aktives Zentrum), Italien (9 aktive Zentren), den Niederlande (2 aktive Zentren), Polen (4 aktive Zentren), Spanien (8 aktive Zentren), Schweden (1 aktives Zentrum), der Tschechischen Republik (3 aktive Zentren), dem Vereinigten Königreich (7 aktive Zentren) und den Vereinigten Staaten (7 aktive Zentren) durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich 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			
ASPEN	ja	nein ^a	nein	nein	ja ^a	ja	niedrig

a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt. Das unabhängige Überprüfungsgremium (engl. *Independent Review Committee* = IRC) war gegenüber der Studienbehandlung verblindet.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Verzerrungspotentiale durch das Open-Label-Design der Studie wurden durch ein IRC adressiert, welches gegenüber den Studienbehandlungen verblindet war. Objektiv messbare Ereignisse ohne Subjektivität, wie der Tod für das Gesamtüberleben, wurden vom Prüfarzt erhoben. Da dieser Endpunkt frei von Subjektivität erhoben werden kann, liegen keine Hinweise auf eine potenzielle Verzerrung vor. Endpunkte, welche nicht frei von Subjektivität erhoben werden können, wie das progressionsfreie Überleben, werden sowohl vom Prüfarzt als auch vom IRC erhoben. Die Berichterstattung der Prüfarzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt, während die Erhebung des IRC potenziell nicht verzerrt ist. Das IRC validiert dementsprechend die Berichterstattung der Prüfarzte. Im Folgenden werden für die entsprechenden Endpunkte sowohl die Erhebungen der Prüfarzte als auch die Erhebung des IRC berichtet. Für diese Endpunkte werden die Erhebungen der Prüfarzte nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Da der unabhängige Datenüberwachungsausschuss (engl. *Data Monitoring Committee* = DMC) nicht verblindet war, wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt.

Die Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation der Kohorte 1 wurden mit Hilfe eines Interactive Response Technology (IRT)-Systems nach dem Status der Stratifizierungsfaktoren im Zuteilungsverhältnis 1:1 entweder zum Studienarm mit Zanubrutinib oder dem Studienarm mit Ibrutinib randomisiert. Die Stratifizierung der Randomisierung wurde nach CXCR4-Mutationsstatus [CXCR4-Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom (WHIM), CXCR4-Wildtyp, fehlend] und Anzahl der vorherigen Therapien für MW (0, 1-3, > 3) durchgeführt. Die Studienteilnehmer mit MW mit einem MYD88- Wildtyp der Kohorte 2 wurden gleichzeitig zur Randomisierung der Kohorte 1 mit Hilfe des IRT-Systems für die Behandlung mit Zanubrutinib ausgewählt.

Das Verzerrungspotenzial der RCT BGB-3111-302 (ASPEN) wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F)

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, basierend auf BeiGene (2019a)

Endpunkte		ASPEN Kohorte 1 ^a	ASPEN Kohorte 2 ^b
Mortalität	Gesamtüberleben	ja	ja
Morbidität	Progressionsfreies Überleben	ja	ja
	Zeit bis zur nachfolgenden Therapie	ja	ja
	EORTC QLQ-C30 Fatigue	ja	nein
	EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	ja	nein
	EORTC QLQ-C30 Diarrhöe	ja	nein
	EORTC QLQ-C30 Schmerzen	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitszustand	ja	nein
Sicherheit und Verträglichkeit	Gesamtrate UE	ja	ja
	Gesamtrate UE nach SOC	ja	ja
	Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad	ja	ja
	Gesamtrate schwerer UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	ja	ja
	Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)	ja	ja
	Gesamtrate UE mit Todesfolge	ja	ja
	Gesamtrate der Abbrüche wegen UE	ja	ja
	UE von besonderem Interesse (AESI)	ja	ja
<p>a: In die Kohorte 1 der ASPEN Studie wurden Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 dem Studienarm mit Zanubrutinib) oder dem Studienarm mit Ibrutinib zugeordnet.</p> <p>b: Bei der Kohorte 2 der ASPEN Studie handelt es sich um eine einarmige Betrachtung von Patienten mit MW mit einem MYD88-Wildtyp, welche im Rahmen der Studie mit Zanubrutinib behandelt werden.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: <i>System Organ Class</i>; NCI-CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; SUE: Schwerwiegender unerwünschte Ereignisse; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse events of special interest</i>); MW: Morbus Waldenström</p>			

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

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.

4.3.1.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität - Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache bei Studienteilnehmern mit MW mit MYD88 Mutation (Kohorte 1). Für Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts (31.08.2019) noch am Leben waren oder die Studie aus anderen Gründen als dem Tod abgebrochen haben, wird der Tag zensiert, an dem die Studienteilnehmer zuletzt bekannt am Leben waren. ^a
a: Nach der oben beschriebenen Methodik wird das Gesamtüberleben auch für Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp (Kohorte 2) erhoben. Da es sich bei diesem Studienarm C um eine einarmige, nicht kontrollierte Erhebung handelt, werden die Ergebnisse im Folgenden zwar deskriptiv berichtet, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.	
Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)	

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 Mortalität - Gesamtüberleben 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der ASPEN Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde.

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auf Grund des Open-Label-Designs wird als niedrig eingestuft, weil der Eintritt des Todes frei von Subjektivität gemessen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F)

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.18.1

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
Ereignis [n (%)]		
Tod	8 (8,1)	6 (5,9)
Hazard Ratio ¹	0,83	
95 % KI ¹	(0,29; 2,42)	
p-Wert ¹	0,737	
Überlebensrate bei, [% (95% KI)]		
12 Monaten	93,9 (86,8; 97,2)	97,0 (90,9; 99,0)
18 Monaten	92,8 (85,5; 96,5)	97,0 (90,9; 99,0)
24 Monaten	91,0 (82,5; 95,5)	89,5 (76,4; 95,5)
1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65) Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen		

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 8

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
Statistik		
Ereignis [n (%)]		
Tod	9 (9,1)	9 (8,8)
Überlebensrate bei, [% (95% KI)]		
12 Monaten	93,9 (86,8; 97,2)	97,0 (90,9; 99,0)
18 Monaten	92,8 (85,5; 96,5)	97,0 (90,9; 99,0)
24 Monaten	91,8 (84,2; 95,8)	90,7 (82,9; 95,1)
30 Monaten	90,6 (82,8; 95,0)	90,7 (82,9; 95,1)
Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen		

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung des Gesamtüberlebens von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019, bzw. bis zum Datenschnitt vom 31.08.2020 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

In Kohorte 1 wurde das mediane Gesamtüberleben in beiden Studienarmen zum Stand der vorliegenden Datenschnitte nicht erreicht (Tabelle 4-19). Zum Datenschnitt vom 31.08.2019 traten acht Todesfälle im Ibrutinib-Arm auf, während im Zanubrutinib-Arm 6 Todesfälle auftraten. Die ereignisfreien Raten nach 12 Monaten im Studienarm mit Zanubrutinib betragen 97,0 % (95 % KI: 90,9 %; 99,0 %) und in dem Studienarm mit Ibrutinib 93,9 % (KI: 86,8 %; 97,2 %). Nach 18 Monaten betragen die Überlebensraten 97,0 % (95 % KI: 90,9 %; 99,0 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 92,8 % (95 % KI: 85,5 %; 96,5 %) in dem Studienarm mit Ibrutinib (Tabelle 4-19). Nach 24 Monaten betragen die Überlebensraten 89,5 % (95 % KI: 76,4 %; 95,5 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 91,0 % (95 % KI: 82,5 %; 95,5 %) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Datenschnitt vom 31.08.2020 bestätigt die Ergebnisse des Datenschnitts vom 31.08.2019. Nach 24 Monaten betragen die Überlebensraten 90,7 % (95 % KI: 82,9 %; 95,1 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 91,8 % (95 % KI: 84,2 %; 95,8 %) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Nach 30 Monaten betragen die Überlebensraten 90,7 % (95 % KI: 82,9 %; 95,1 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 90,7 % (95 % KI: 82,9 %; 95,1 %) in dem Studienarm mit Ibrutinib (Tabelle 4-20).

In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn starben weniger Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib als im Studienarm mit Ibrutinib. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant. Die Überlebensraten nach einem Jahr sind jedoch als valider einzustufen als die Überlebensraten am Ende der Studie auf Grund der zunehmenden Anzahl an zensierten Patienten.

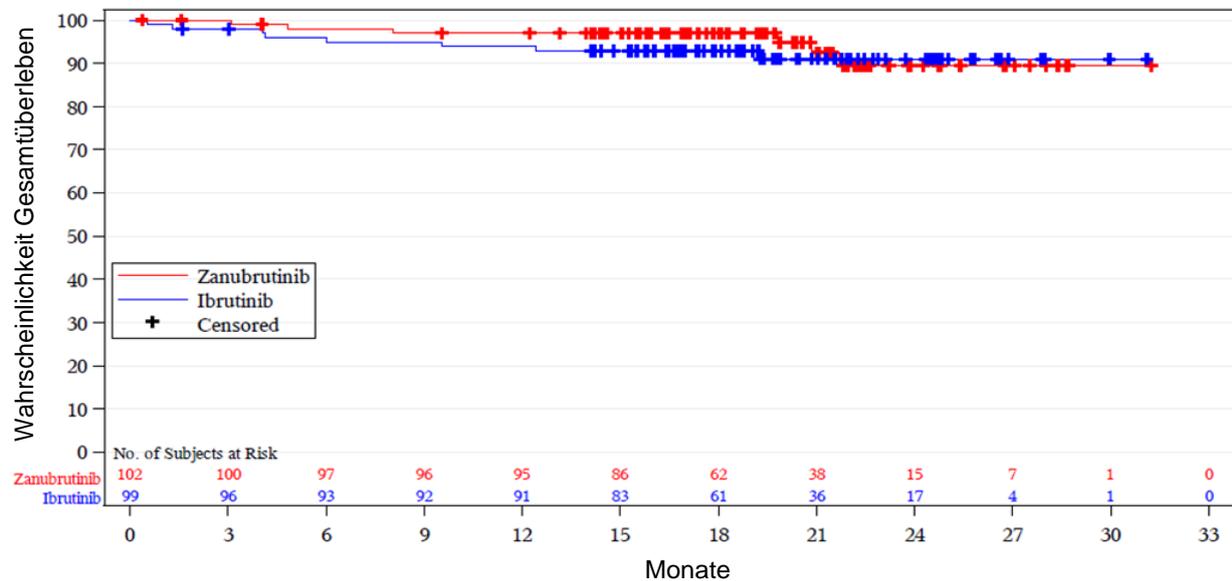


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für Mortalität - Gesamtüberleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.5.2

Abbildung 4-6 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben für die ITT-Population für die Kohorte 1 für den Datenschnitt vom 31.08.2021. Es konnte kein statistisch signifikanter Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt werden.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.18.2

Studie: ASPEN Population: EAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
Statistik	Zanubrutinib (N = 26)
Ereignis [n (%)]	
Tod	3 (11,5)
Überlebensrate bei, [% (95% KI)]	
12 Monaten	96,2 (75,7; 99,4)
18 Monaten	87,8 (66,7; 95,9)
24 Monaten	87,8 (66,7; 95,9)
Abkürzungen: EAS: Efficacy Analyses Set; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen	

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 8

Studie: ASPEN Population: EAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
Statistik	Zanubrutinib (N = 26)
Ereignis [n (%)]	
Tod	3 (11,5)
Überlebensrate bei, [% (95% KI)]	
12 Monaten	96,2 (75,7; 99,4)
18 Monaten	88,1 (67,6; 96,0)
24 Monaten	88,1 (67,6; 96,0)
30 Monaten	88,1 (67,6; 96,0)
Abkürzungen: EAS: Efficacy Analyses Set; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen	

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung des Gesamtüberlebens von dem Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 2 wird im *Efficacy Analyses Set* (EAS) Population durchgeführt. Die EAS-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung zu

dem Studienarm C zugeteilt wurde, dementsprechend eine bestätigte Diagnose von MW mit einem MYD88 Wildtyp haben und eine Dosis der Studienmedikation (Zanubrutinib) erhalten haben.

In Kohorte 2 wurde das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Die ereignisfreien Raten und für die Studienteilnehmer in Studienarm C betragen 96,2% (95 % KI: 75,7 %; 99,4 %) nach 12 Monaten bzw. 87,8 % (95 % KI: 66,7 %; 95,9 %) nach 18 Monaten. Nach 24 Monaten betragen die ereignisfreien Raten 87;8 % (95 % KI: 66,7 %; 95,9 %). Diese Daten basieren auf Tabelle 14.2.1.18.2 des klinischen Studienberichts mit dem Datenschnitt zum 31. August 2019 (BeiGene, 2020).

Todesursachen

In Kohorte 1 starben insgesamt sieben (7,1 %) Patienten im Ibrutinib-Behandlungsarm und sechs (5,9 %) Patienten im Zanubrutinib-Behandlungsarm bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.08.2019.

Fünf (5,1 %) Patienten im Ibrutinib-Arm und ein (1,0 %) Patient im Zanubrutinib-Arm starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Die Krankheitsprogression war die häufigste Todesursache im Zanubrutinib-Behandlungsarm, die bei drei (3,0 %) Patienten berichtet wurde. Todesfälle aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten bei vier (4,1 %) mit Ibrutinib behandelten Patienten (keiner davon wurde als behandlungsbedingt berichtet) und einem (1,0 %) mit Zanubrutinib behandelten Patienten auf. Alle 5 Todesfälle aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis auf. Die vier Todesfälle aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Ibrutinib-Arm waren: Ursache unbekannt, bakterielle Sepsis, akutes Herzversagen und Sepsis; der eine Todesfall aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Zanubrutinib-Arm war eine Kardiomegalie.

Ein Todesfall wurde als mit Zanubrutinib in Zusammenhang stehend bewertet, der bei einem 84-jährigen Mann mit rezidivierender/refraktärer MW auftrat, der etwa drei Monate nach Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib an Kardiomegalie starb. Dieser Patient hatte eine Krankheitsvorgeschichte mit Bluthochdruck, Aortenstenose, chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie und mehrfacher Plasmapherese. Er hatte sich gerade einer Plasmapherese unterzogen und verließ das Krankenhaus angeblich mit einem guten Gefühl, als er kollabierte. Im Autopsiebericht wurde als Todesursache eine Kardiomegalie mit einer hypertensiven, valvulären und ischämischen Herzerkrankung angegeben, wobei die Plasmapherese als weiterer möglicher Faktor hinzukam. Alle anderen Todesfälle standen nach Einschätzung der Prüfarzte in keinem Zusammenhang mit der Studienbehandlung.

Im Zanubrutinib-Behandlungsarm starben, mit Ausnahme des oben beschriebenen Patienten, alle anderen Patienten > 30 Tage nach der letzten Dosis. Dies steht im Gegensatz zu Ibrutinib, in welchem Behandlungsarm fünf der sieben Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis starben.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen wurde.

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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität (Progressionsfreies Überleben) – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<p><u>Progressionsfreies Überleben</u>: Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Das progressionsfreie Überleben wird sowohl durch ein unabhängiges Überprüfungsgremium (engl. <i>Independent Review Committee</i> = IRC) als auch durch die Prüfärzte erhoben. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts keine Krankheitsprogression haben und nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt zensiert, an dem sie zuletzt ohne Krankheitsprogression sind.</p> <p>Die Definition der Krankheitsprogression erfolgte gemäß der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des sechsten <i>International Workshop on WM</i> (IWWM) 2014 (Dimopoulos et al., 2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der IgM-Proteinkonzentration im Serum von $\geq 25\%$ mit einer totalen Erhöhung von mindestens 500 mg/dl zum Nadir ^a • Auftreten neuer Lymphknoten mit einem Durchmesser $> 1,5$ cm, Erhöhung des Durchmesser-Summenprodukts von mehr als einem Lymphknoten um $\geq 50\%$ zum Nadir, oder Vergrößerung des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknotens > 1 cm um $\geq 50\%$ Erhöhung (kurze Achse) ^b • Auftreten einer neuen Splenomegalie oder eine Vergrößerung der Milz um $\geq 50\%$ zum Nadir ^b • Auftreten einer neuen extranodalen Erkrankung ^{b,c} • Neue oder wiederkehrende Beteiligung des Knochenmarks • Neue symptomatische Erkrankung basierend auf einem malignen Pleuraerguss, Bing Neel (Morbus Waldenström Zentralnervensystem Erkrankung) Syndrom, Amyloidose oder <i>Light Chain Deposition Disease</i> oder andere Paraprotein-vermittelte Erkrankung ^d <p>a: Der Nadir für die IgM-Proteinkonzentration im Serum ist definiert als die geringste gemessene IgM-Proteinkonzentration im Serum seit Baseline-Untersuchung unter Ausschluss von Messungen innerhalb von 35 Tagen nach der Plasmapherese.</p>

b: Zur weiteren Abklärung des Auftretens oder der Progression einer bereits vorhandenen nodalen und extranodalen Erkrankung.

c: Eine messbare extranodale Erkrankung sollte wie eine nodale Erkrankung beurteilt werden. d: Nach der oben beschriebenen Methodik wird das progressionsfreie Überleben auch für Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp (Kohorte 2) erhoben. Da es sich bei diesem Studienarm C um eine einarmige, nicht kontrollierte Erhebung handelt werden die Ergebnisse im Folgenden deskriptiv berichtet aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; dl: Deziliter; mg: Milligramm; IgM: Immunglobulin M; IWWM: *International Workshop on Waldenström's Makroglobulinämie*.

Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)

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 Morbidität – Progressionsfreies Überleben 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	nein ^a	ja	niedrig
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt. Das unabhängige Überprüfungs-gremium (engl. <i>Independent Review Committee</i> = IRC) war gegenüber der Studienbehandlung verblindet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BGB-3111-302 (ASPEN) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Verzerrungspotentiale durch das Open-Label-Design der Studie wurden durch ein IRC adressiert, welches gegenüber der Studienbehandlung verblindet war. Da der DMC nicht verblindet war wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Das progressionsfreie Überleben kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden. Die Berichterstattung der Prüfärzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt. Da das IRC gegenüber der Studienmedikation verblindet war, ist diese Erhebung potenziell nicht verzerrt. Im Folgenden

wird für den Endpunkte „progressionsfreies Überleben“ sowohl die Erhebungen der Prüferärzte als auch die Erhebung des IRC berichtet. Eine potenzielle Verzerrung bei der Erhebung durch die Prüferärzte könnte sich aus vorgezogenen oder verspäteten Kontrollbesuchen ergeben. Für diesen Endpunkt werden die Erhebungen der Prüferärzte nicht für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidity – Progressionsfreies Überleben“ nach der Bewertung des IRC wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F)

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 4-25: Ergebnisse für Morbidity – Progressionsfreies Überleben nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.6.1 und 14.2.1.8.1

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Auswertung des unabhängigen Überprüfungsgremiums (IRC)		Auswertung des Prüferärztes	
Statistik	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
Progressionsfreies Überleben (in Monaten)				
Ereignis (Tod oder Progression) [n (%)]	16 (16,2)	15 (14,7)	14 (14,1)	10 (9,8)
Hazard Ratio ¹	0,86		0,75	
95 % KI ¹	(0,43; 1,76)		(0,33; 1,73)	
p-Wert ¹	0,687		0,506	
Progressionsfreie Überlebensraten bei, [% (95% KI)]				
12 Monaten	87,2 (78,6; 92,5)	89,7 (81,7; 94,3)	90,4 (82,4; 94,9)	93,9 (87,0; 97,2)
18 Monaten	83,8 (74,5; 89,9)	85,0 (75,2; 91,2)	87,1 (78,4; 92,5)	88,9 (79,3; 94,2)
24 Monaten	81,5 (71,1; 88,5)	79,4 (66,2; 88,0)	84,9 (74,9; 91,1)	85,4 (72,4; 92,5)
1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65) Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020:

BeiGene (2021a): Tabelle 7

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Auswertung des Prüfarztes	
Statistik	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
Progressionsfreies Überleben (in Monaten)		
Ereignis [n (%)]		
Tod	4 (4,0)	2 (2,0)
Progression der Erkrankung	17 (17,2)	14 (13,7)
Progressionsfreie Überlebensraten bei, [% (95% KI)]		
12 Monaten	89,4 (81,3; 94,2)	93,9 (87,0; 97,2)
18 Monaten	86,2 (77,4; 91,7)	89,6 (81,5; 94,3)
24 Monaten	80,5 (70,8; 87,3)	87,3 (78,7; 92,6)
30 Monaten	77,6 (67,4; 85,0)	84,9 (75,7; 90,8)
Abkürzungen: ITT:Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen		

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung des progressionsfreien Überlebens von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019, bzw. bis zum Datenschnitt vom 31.08.2020 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

In Kohorte 1 wurde das mediane progressionsfreie Überleben in beiden Studienarmen zum Stand der vorliegenden Datenschnitte nicht erreicht (Tabelle 4-25). Die Bewertung des IRC zum Datenschnitt vom 31.08.2019 zu den progressionsfreien Überlebensraten nach 12 Monaten für Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib betrug 89,7 % (81,7 %; 94,3 %) und im Studienarm mit Ibrutinib 87,2 % (78,6 %; 92,5 %). Nach 18 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten für den Studienarm mit Zanubrutinib 85,0 (75,2 %; 91,2 %) und für den Studienarm mit Ibrutinib 83,8 % (74,5 %; 89,9 %). Nach 24 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten für den Studienarm mit Zanubrutinib 79,4 % (66,2 %; 88,0 %) und für den Studienarm mit Ibrutinib 81,5 % (71,1 %; 88,5 %). Bei den Auswertungen der Prüfarzte zeigt sich ein numerischer Vorteil der progressionsfreien Überlebensraten in Studienarm mit Zanubrutinib gegenüber den ereignisfreien Raten in dem Studienarm mit Ibrutinib. Die ASPEN Studie war nicht dafür ausgelegt einen statistischen Unterschied im PFS zu zeigen. Sowohl nach Einschätzung der Prüfarzte als auch des IRC hatte Zanubrutinib

numerisch höhere PFS-Raten als Ibrutinib. Die Prüfarzte kannten den Patienten und hatten Zugang zu mehr Daten, einschließlich UEs, als das IRC.

Der Datenschnitt vom 31.08.2020 bestätigt die Ergebnisse des Datenschnitts vom 31.08.2019. Nach 30 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten bei den Auswertungen der Prüfarzte 77,6 % (95 % KI: 67,4 %; 85,0 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 84,9 % (95 % KI: 75,7 %; 90,8 %) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn sind die progressionsfreien Überlebensraten im Studienarm mit Zanubrutinib höher als im Studienarm mit Ibrutinib. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant. Die progressionsfreien Überlebensraten nach einem Jahr sind jedoch als valider einzustufen als die Überlebensraten am Ende der Studie auf Grund der zunehmenden Anzahl an zensierten Patienten.

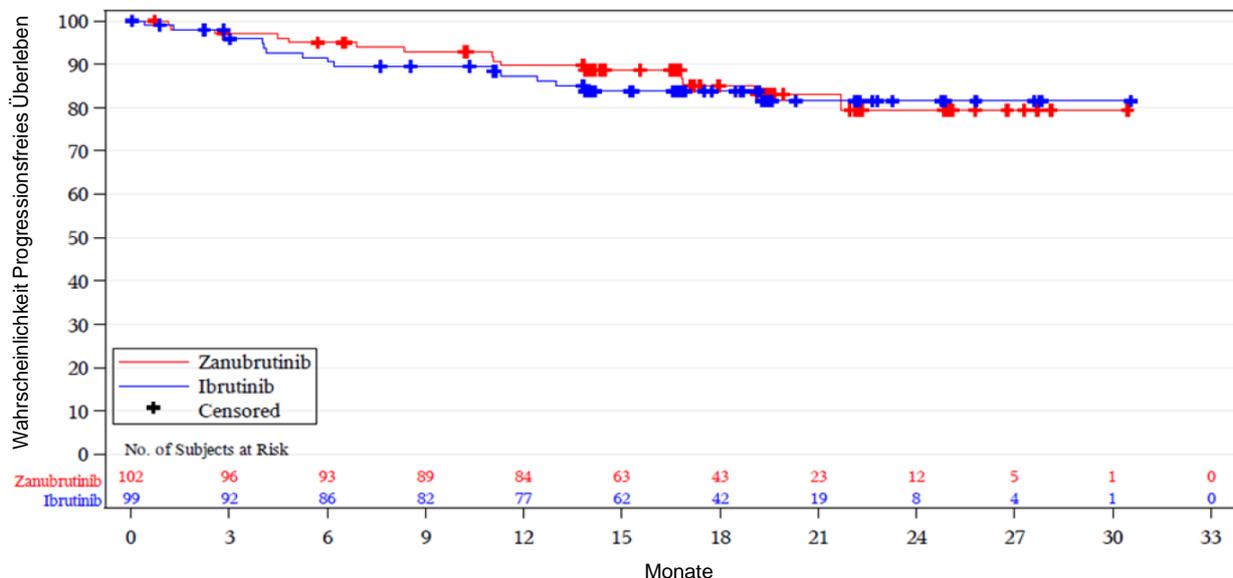


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für Morbidität – progressionsfreies Überleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Auswertung des unabhängigen Überprüfungsremiums (IRC), Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.3.2

Die Abbildung 4-7 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve der Auswertung des IRC für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die ITT-Population für die Kohorte 1 zum Datenschnitt vom 31.08.2021.

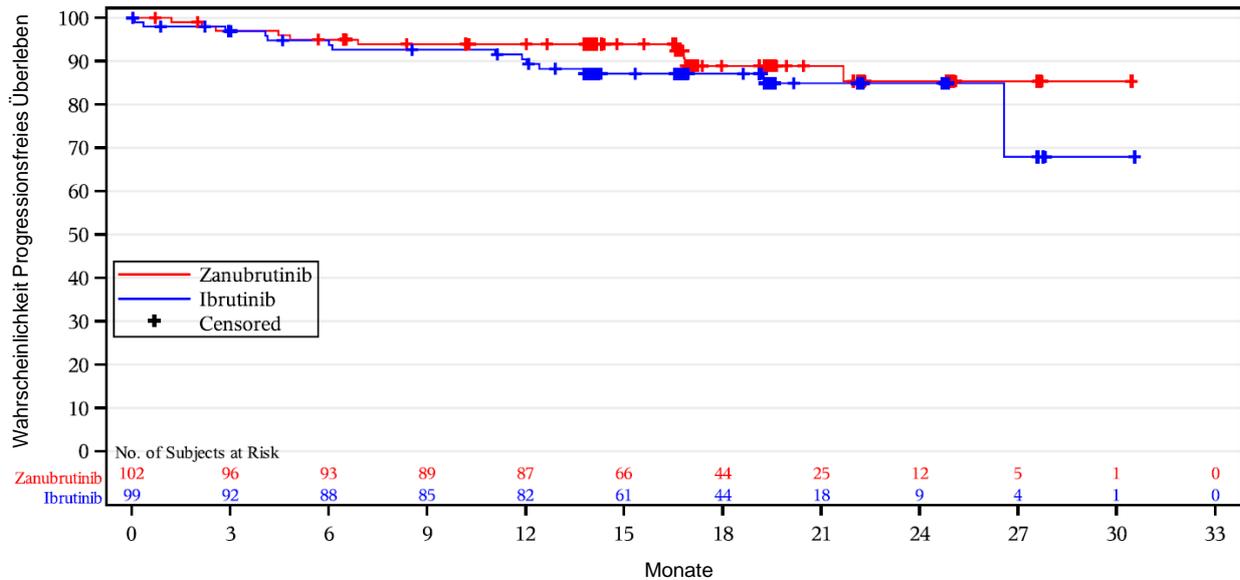


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für Morbidität – progressionsfreies Überleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Auswertung der Prüferärzte, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.3.9

Abbildung 4-8 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve der Auswertung der Prüferärzte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die ITT-Population für die Kohorte 1 zum Datenschnitt vom 31.08.2021.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.6.3 und 14.2.1.8.2

Studie: ASPEN Population: EAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)	
	Auswertung des unabhängigen Überprüfungsremiums (IRC)	Auswertung des Prüfarztes
Statistik	Zanubrutinib (N = 26)	Zanubrutinib (N = 26)
Progressionsfreies Überleben (in Monaten)		
Ereignis (Tod oder Progression) [n (%)]	9 (34,6)	10 (38,5)
Progressionsfreie Überlebensraten bei, [% (95% KI)]		
12 Monaten	72,4 (50,6; 85,8)	69,0 (47,5; 83,2)
18 Monaten	68,1 (46,2; 82,6)	64,7 (43,0; 79,9)
24 Monaten	68,1 (46,2; 82,6)	64,7 (43,0; 79,9)
Abkürzungen: EAS: Efficacy Analyses Set; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen		

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020:

BeiGene (2021a): Tabelle 7

Studie: ASPEN Population: EAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
	Auswertung des Prüfarztes
Statistik	Zanubrutinib (N = 26)
Progressionsfreies Überleben (in Monaten)	
Ereignis [n (%)]	
Tod	1 (3,8)
Progression der Erkrankung	10 (38,5)
Progressionsfreie Überlebensraten bei, [% (95% KI)]	
12 Monaten	69,2 (47,8; 83,3)
18 Monaten	61,5 (40,3; 77,1)
24 Monaten	61,5 (40,3; 77,1)
30 Monaten	56,8 (35,5; 73,4)
Abkürzungen: EAS: Efficacy Analyses Set; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen	

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung des progressionsfreien Überlebens vom Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 2 wird in der EAS-Population durchgeführt. Die EAS-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung, zu dem Studienarm C zugeteilt wurde, dementsprechend eine bestätigte Diagnose von MW mit einem MYD88 Wildtyp haben und eine Dosis der Studienmedikation (Zanubrutinib) erhalten haben.

In Kohorte 2 wurde das mediane progressionsfreie Überleben zum Stand des vorliegenden Datenschnitts nicht erreicht. Die Bewertung der progressionsfreien Überlebensraten durch das IRC nach 12 Monaten betrug 72,4 % (95 % KI: 50,6 %; 85,8 %) und nach 18 Monaten 68,1 % (95 % KI: 46,2 %; 82,6 %). Nach 24 Monaten betrugen die progressionsfreien Überlebensraten 68,1 % (95 % KI: 46,2 %; 82,6 %). Die Auswertung des IRC bestätigten die Auswertungen der Prüfarzte. Diese Daten basieren auf Tabelle 14.2.1.6.3 des klinischen Studienberichts mit dem Datenschnitt zum 31. August 2019 (BeiGene, 2020).

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen wurde.

4.3.1.3.1.3 Morbidität (Zeit bis zur nachfolgenden Therapie) – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Therapie

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<p><u>Zeit bis zur nachfolgenden Therapie</u>: Zeitspanne zwischen Randomisierung und Beginn einer neuen Morbus Waldenström-Behandlung außerhalb des Studienprotokolls. Studienteilnehmer, die keine neue Behandlung erhielten, werden zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite zensiert. ^a</p> <p>Für den nicht prä-spezifizierten Datenschnitt vom 31.08.2020 liegen keine Auswertungen zum Endpunkt „Zeit bis zur nachfolgenden Therapie“ vor.</p>
<p>a: Nach der oben beschriebenen Methodik wird die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie auch für Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp (Kohorte 2) erhoben. Da es sich bei diesem Studienarm C um eine einarmige, nicht kontrollierte Erhebung handelt werden die Ergebnisse im Folgenden deskriptiv berichtet aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)</p>	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt. Das unabhängige Prüfungskomitee war gegenüber der Studienbehandlung verblindet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BGB-3111-302 (ASPEN) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Verzerrungspotentiale durch das Open-Label-Design der Studie wurden durch ein unabhängiges Prüfungskomitee adressiert, welches bezüglich der Studienbehandlung verblindet war. Da das DMC nicht verblindet war, wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da die Einleitung einer nachfolgenden Therapie eine gemeinsame Entscheidung des Prüfarztes und des Patienten voraussetzt, ist die Erhebung dieses Endpunkts potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-31: Ergebnisse für Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie gemäß RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.21.1

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
Statistik		
Zeit bis zum Beginn einer nicht im Protokoll vorgesehenen-Krebstherapie für MW (Monate)		
n	9	6
Mittel (SD)	6,68 (4,961)	8,07 (7,951)
Hazard Ratio ¹	0,63	
95 % KI ¹	(0,22; 1,77)	
p-Wert ¹	0,381	
Median	6,44	6,83
Min, Max	0,4; 13,1	0,0; 20,5
1: Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation;		

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer nicht im Protokoll vorgesehenen Krebstherapie für MW für Patienten in Kohorte 1 betrug 6,83 Monate in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 6,44 Monate in dem Studienarm mit Ibrutinib (Tabelle 4-31).

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 2 wird in der EAS-Population durchgeführt. Die EAS-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung, zu dem Studienarm C zugeteilt wurde, dementsprechend eine bestätigte Diagnose von MW mit einem MYD88 Wildtyp haben und eine Dosis der Studienmedikation (Zanubrutinib) erhalten haben.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie gemäß RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.21.2

Studie: ASPEN Population: EAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
Statistik	Zanubrutinib (N = 26)
Zeit bis zum Beginn einer nicht im Protokoll vorgesehenen-Krebstherapie für MW (Monate)	
n	3
Mittel (SD)	6,58 (5,573)
Median	3,61
Min, Max	3,1; 13,0
Abkürzungen: EAS: Efficacy Analyses Set; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation	

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer nicht protokollgemäßen Krebstherapie für MW für Patienten in Kohorte 2 betrug 3,61 Monate in dem Studienarm C mit Zanubrutinib. Diese Daten basieren auf Tabelle 14.2.1.21.2 des klinischen Studienberichts mit dem Datenschnitt zum 31. August 2019 (BeiGene, 2020).

4.3.1.3.1.4 Morbidität (Fatigue) – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität – Fatigue

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<p>Fatigue (EORTC QLQ-C30): Der Endpunkt Fatigue wird mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen. Der G-BA akzeptiert diesen Endpunkt als patientenrelevant. Der EORTC QLQ-C30 ist ein spezifischer Fragebogen für onkologische Erkrankungen. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelmodule (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Für die Beurteilung der Morbidität in Kohorte 1 werden die folgenden Symptomskalen und Einzelmodule deskriptiv zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EORTC QLQ-C30 Fatigue - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust - EORTC QLQ-C30 Diarrhöe - EORTC QLQ-C30 Schmerzen <p>Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline, an allen 3 Behandlungszyklen während den ersten 12 Monaten und danach alle 6 Behandlungszyklen bis zum jeweiligen Datenschnitt oder bis zum Abbruch der Behandlung erhoben.</p> <p>Für Kohorte 2 wurde der Endpunkt Fatigue gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 nicht erhoben. Für den nicht prä-spezifizierten Datenschnitt vom 31.08.2020 liegen keine Auswertungen zum Endpunkt Fatigue gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 vor.</p>
Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Fatigue 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der ASPEN Studie BGB-3111-302 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da der Fragebogen EORTC QLQ-C30 durch Patienten berichtet wird, ist die Erhebung des Endpunkts Fatigue durch diesen Fragebogen potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität – Fatigue“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F)

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 4-35: Ergebnisse für Morbidität - Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020):
Tabelle 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
Statistik	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> ¹		
Baseline ¹		
n	88	99
Mittel (SD)	40,03 (28,715)	40,29 (24,466)
Median	33,33	33,33
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Therapie ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	44,44 (30,429)	61,11 (32,075)
Median	33,33	61,11
Min, Max	0,0; 88,9	22,2; 100,0
Veränderung zur Baseline ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	0,00 (22,222)	5,56 (58,443)
Hedges' g	0,12	
95 % KI	(-0,16; 0,41)	
p-Wert	0,402	
Median	0,00	-11,11
Min, Max	-44,4; 33,3	-44,4; 88,9
<p>1: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation</p>		

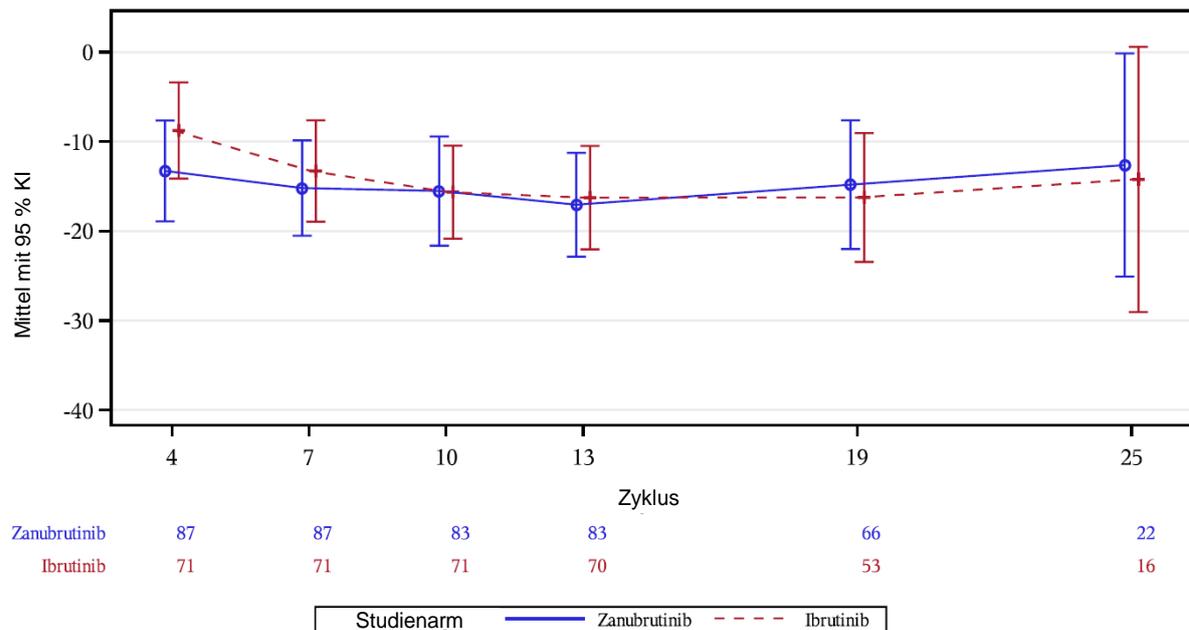


Abbildung 4-9: Morbidität - Fatigue Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.11

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Morbidität - Fatigue von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gezeigt. Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei $n = 4$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei 5,56 (58,443). In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei $n = 9$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei 0,00 (22,22).

Die Veränderung gegenüber Baseline beträgt im Behandlungsarm mit Zanubrutinib im Median -11,11 gegenüber keiner Veränderung im Behandlungsarm mit Ibrutinib. Die Effektstärke (Hedges' g) beträgt 0,12 (95 % KI: -0,16; 0,41; $p = 0,402$).

4.3.1.3.1.5 Morbidität (Appetitverlust) – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität – Appetitverlust

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<p><u>Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)</u>: Der Endpunkt Appetitverlust wird mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen. Der G-BA akzeptiert diesen Endpunkt als patientenrelevant. Der EORTC QLQ-C30 ist ein spezifischer Fragebogen für onkologische Erkrankungen. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelmodule (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Für die Beurteilung der Morbidität in Kohorte 1 werden die folgenden Symptomskalen und Einzelmodule deskriptiv zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EORTC QLQ-C30 Fatigue - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust - EORTC QLQ-C30 Diarrhöe - EORTC QLQ-C30 Schmerzen <p>Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline, an allen 3 Behandlungszyklen während den ersten 12 Monaten und danach alle 6 Behandlungszyklen bis zum jeweiligen Datenschnitt oder bis zum Abbruch der Behandlung erhoben.</p> <p>Für Kohorte 2 wurde der Endpunkt Appetitverlust gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 nicht erhoben. Für den nicht prä-spezifizierten Datenschnitt vom 31.08.2020 liegen keine Auswertungen zum Endpunkt Appetitverlust gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 vor.</p>
Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)	

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 Morbidität - Appetitverlust 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BGB-3111-302 (ASPEN) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da der Fragebogen EORTC QLQ-C30 durch Patienten berichtet wird, ist die Erhebung des Endpunkts Appetitverlust durch diesen Fragebogen potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität – Appetitverlust“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-38: Ergebnisse für Morbidität - Appetitverlust gemäß RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
Statistik	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitverlust¹</i>		
Baseline ¹		
n	88	99
Mittel (SD)	17,80 (28,567)	18,86 (26,582)
Median	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Therapie ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	22,22 (33,333)	33,33 (47,140)
Median	0,00	16,67
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Veränderung zur Baseline ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	-3,70 (26,058)	8,33 (63,099)
Hedges' g	0,24	
95 % KI	(-0,04; 0,53)	
p-Wert	0,099	
Median	0,00	-16,67
Min, Max	-33,3; 33,3	-33,3; 100,0
1: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation		

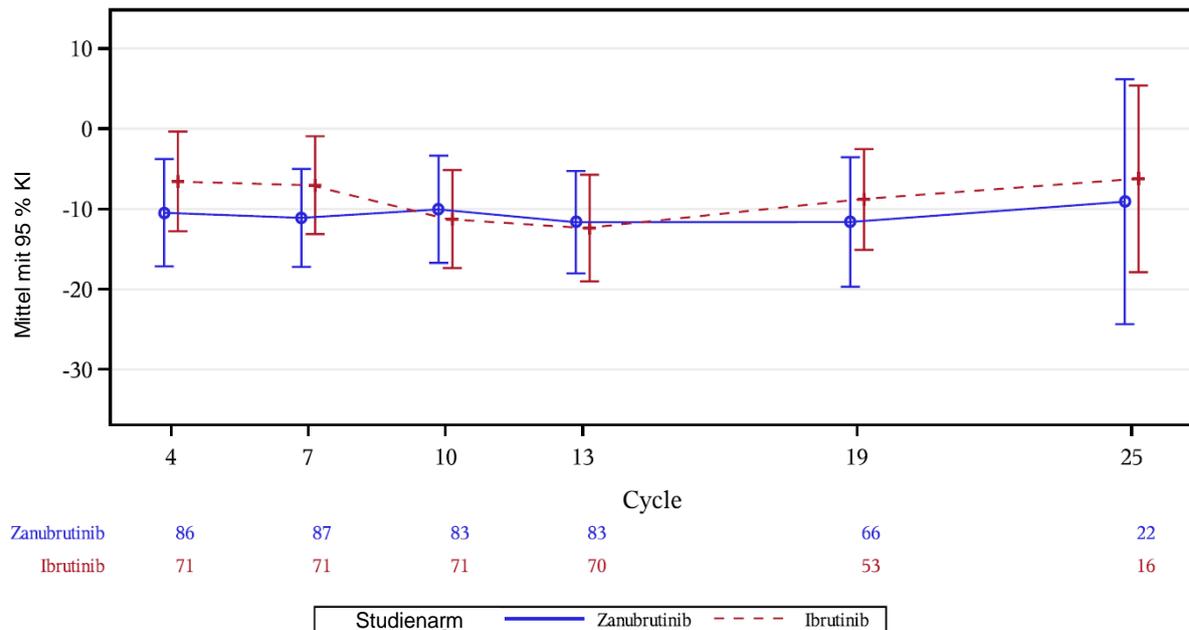


Abbildung 4-10: Morbidität - Appetitverlust Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.7

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Morbidität - Appetitverlust von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gezeigt. Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei $n = 4$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei 8,33 (63,099). In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei $n = 9$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei -3,70 (26,058).

Insgesamt zeigt sich ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib für den Endpunkt Morbidität – Appetitverlust, welcher mittels dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben wurde. Somit zeigt sich in diesem Endpunkt ein Trend für eine geringere Krankheitslast unter einer Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ibrutinib. Die Veränderung gegenüber Baseline beträgt im Behandlungsarm mit Zanubrutinib im Median -16,67 gegenüber keiner Veränderung im Behandlungsarm mit Ibrutinib. Die Effektstärke (Hedges`g) beträgt 0,24 (95 % KI: -0,04; 0,53; $p = 0,099$). Im Kontext onkologischer Erkrankungen stellt der Appetitverlust einen wichtigen Indikator für die Morbidität des Patienten dar. In einer Studie von Shimose et al. (2020) wurde beispielsweise gezeigt, dass die Gesamtüberlebensrate der analysierten Patientengruppe mit Appetitverlust signifikant geringer im Gegensatz zur Patientenpopulation ohne Appetitverlust war. Darüber hinaus ist Appetitverlust eines der Symptome mit der höchsten Prävalenz bei Patienten mit

onkologischen Krankheiten im fortgeschrittenen Stadium (Rha and Lee, 2021, Mavros et al., 2020).

4.3.1.3.1.6 Morbidität (Diarrhöe) – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität – Diarrhöe

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<p>Diarrhöe (EORTC QLQ-C30): Der Endpunkt Diarrhöe wird mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen. Der G-BA akzeptiert diesen Endpunkt als patientenrelevant. Der EORTC QLQ-C30 ist ein spezifischer Fragebogen für onkologische Erkrankungen. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelmodule (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Für die Beurteilung der Morbidität in Kohorte 1 werden die folgenden Symptomskalen und Einzelmodule deskriptiv zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EORTC QLQ-C30 Fatigue - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust - EORTC QLQ-C30 Diarrhöe - EORTC QLQ-C30 Schmerzen <p>Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline, an allen 3 Behandlungszyklen während den ersten 12 Monaten und danach alle 6 Behandlungszyklen bis zum jeweiligen Datenschnitt oder bis zum Abbruch der Behandlung erhoben</p> <p>Für Kohorte 2 wurde der Endpunkt Diarrhöe gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 nicht erhoben. Für den nicht prä-spezifizierten Datenschnitt vom 31.08.2020 liegen keine Auswertungen zum Endpunkt Diarrhöe gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 vor.</p> <p>Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)</p>

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Diarrhöe 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	Ja	ja	hoch
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der ASPEN Studie BGB-3111-302 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da der Fragebogen EORTC QLQ-C30 durch Patienten berichtet wird, ist die Erhebung des Endpunkts Diarrhöe durch diesen Fragebogen potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität – Diarrhöe“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-41: Ergebnisse für Morbidität - Diarrhöe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020):
Tabelle 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
Statistik	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhöe</i> ¹		
Baseline ¹		
n	87	99
Mittel (SD)	7,28 (19,965)	4,38 (13,168)
Median	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Ende der Therapie ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	7,41 (22,222)	0,00 (0,000)
Median	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 0,0
Veränderung zur Baseline ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	0,00 (28,868)	-8,33 (16,667)
Hedges' g ¹	-0,36	
95 % KI	(-0,65; -0,07)	
p-Wert	0,016	
Median	0,00	0,00
Min, Max	-33,3; 66,7	-33,3; 0,0
<p>1: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen. Abkürzungen: ITT: Intent-to treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation</p>		

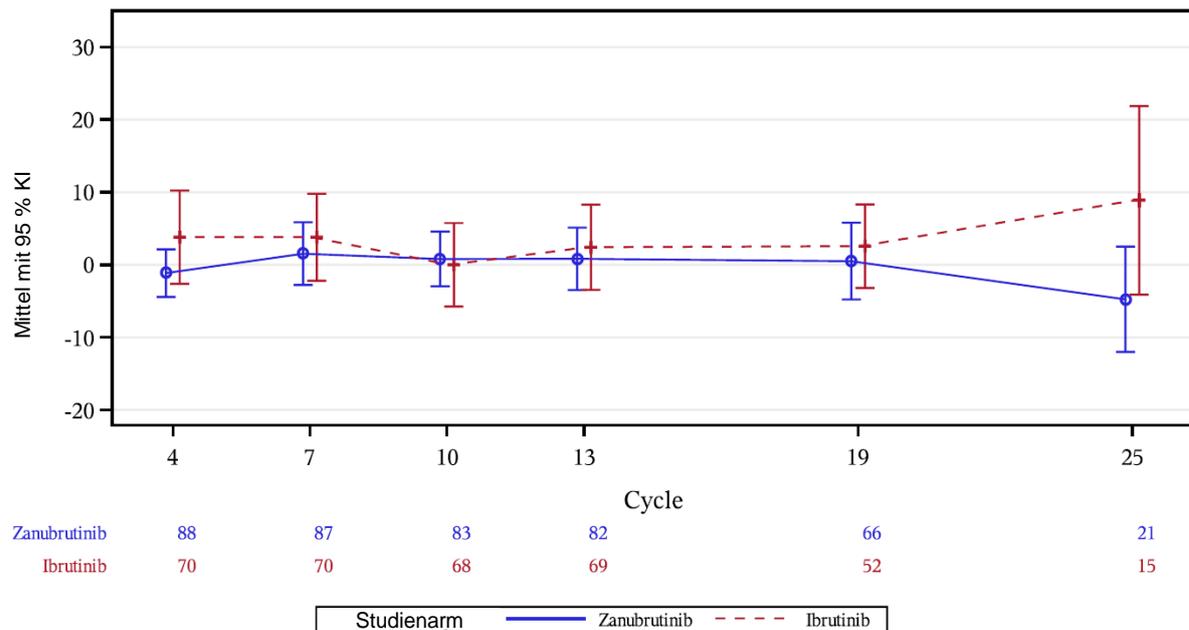


Abbildung 4-11: Morbidität - Diarrhöe Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.9

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Morbidität - Diarrhöe von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gezeigt. Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei $n = 4$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei $-8,33$ ($16,67$). In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei $n = 9$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei 0 ($28,86$).

Insgesamt zeigt sich ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib für den Endpunkt Morbidität – Diarrhöe, welcher mittels dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben wurde. Somit zeigt sich in diesem Endpunkt ein Trend für eine geringere Krankheitslast unter einer Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ibrutinib. In beiden Behandlungsarmen (mit Zanubrutinib und mit Ibrutinib) zeigt sich im Median keine Veränderung. Die Effektstärke (Hedges' g) beträgt $-0,36$ (95 % KI: $-0,65$; $-0,07$; $p = 0,016$).

4.3.1.3.1.7 Morbidität (Schmerzen) – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Morbidität – Schmerzen

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<p><u>Schmerzen (EORTC QLQ-C30)</u>: Der Endpunkt Schmerzen wird mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen. Der G-BA akzeptiert diesen Endpunkt als patientenrelevant. Der EORTC QLQ-C30 ist ein spezifischer Fragebogen für onkologische Erkrankungen. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelmodule (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Für die Beurteilung der Morbidität in Kohorte 1 werden die folgenden Symptomskalen und Einzelmodule deskriptiv zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EORTC QLQ-C30 Fatigue - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust - EORTC QLQ-C30 Diarrhöe - EORTC QLQ-C30 Schmerzen <p>Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline, an allen 3 Behandlungszyklen während den ersten 12 Monaten und danach alle 6 Behandlungszyklen bis zum jeweiligen Datenschnitt oder bis zum Abbruch der Behandlung erhoben</p> <p>Für Kohorte 2 wurde der Endpunkt Schmerzen gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 nicht erhoben. Für den nicht prä-spezifizierten Datenschnitt vom 31.08.2020 liegen keine Auswertungen zum Endpunkt Schmerzen gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 vor.</p>
Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)	

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität - Schmerzen 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BGB-3111-302 (ASPEN) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da der Fragebogen EORTC QLQ-C30 durch Patienten berichtet wird, ist die Erhebung des Endpunkts Schmerzen durch diesen Fragebogen potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität – Schmerzen“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F)

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 4-44: Ergebnisse für Morbidität - Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020):
Tabelle 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
Statistik	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerzen¹</i>		
Baseline ¹		
n	88	99
Mittel (SD)	18,56 (24,426)	18,52 (25,409)
Median	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Therapie ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	31,48 (28,191)	33,33 (40,825)
Median	33,33	25,00
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 83,3
Veränderung zur Baseline ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	9,26 (27,778)	25,00 (39,675)
Hedges' g	0,45	
95 % KI	(0,16; 0,74)	
p-Wert	0,002	
Median	0,00	25,00
Min, Max	-16,7; 66,7	-16,7; 66,7
<p>1: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen. Abkürzungen: ITT: Inten-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation</p>		

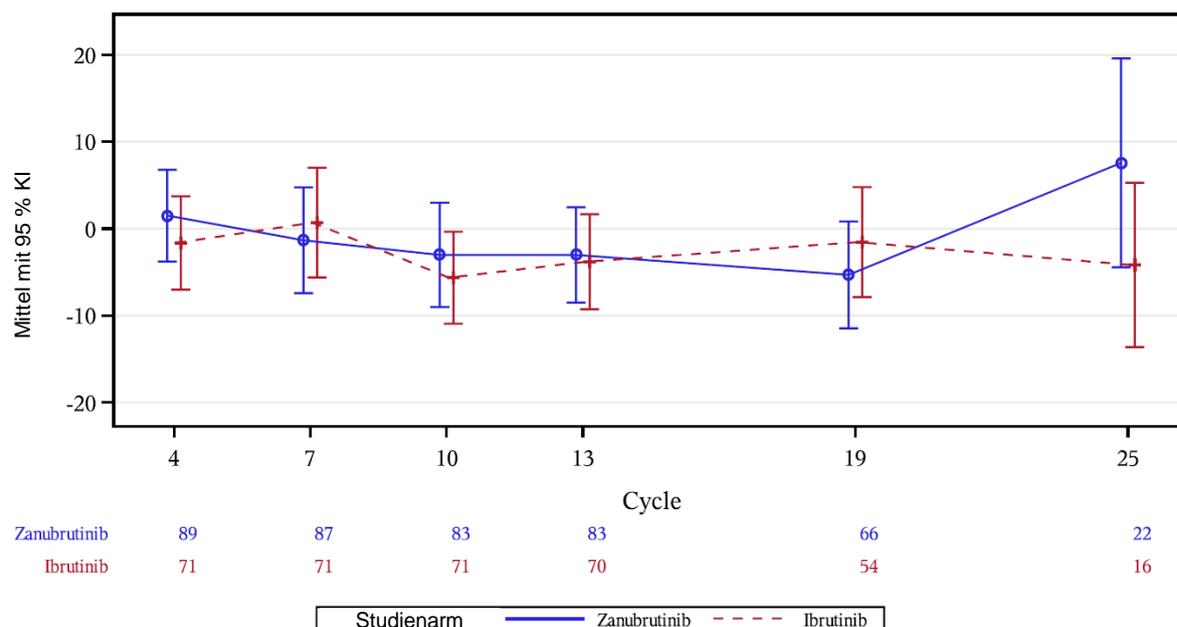


Abbildung 4-12: Morbidität - Schmerzen Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.14

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung der Morbidität - Schmerzen von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gezeigt. Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei $n = 4$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei 25,00 (39,675). In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei $n = 9$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei 9,26 (27,778).

Über den Zeitverlauf schwanken die Werte für den Endpunkt Morbidität – Schmerzen, welcher mittels dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben wurde. Nach 19 Zyklen zeigt sich eine geringere Rate im Studienarm mit Zanubrutinib und eine höhere Rate im Studienarm mit Ibrutinib. Nach 25 Zyklen zeigt sich jedoch ein numerischer Vorteil von Ibrutinib gegenüber Zanubrutinib. Die Veränderung gegenüber Baseline beträgt im Behandlungsarm mit Zanubrutinib im Median 25 gegenüber keiner Veränderung im Behandlungsarm mit Ibrutinib. Die Effektstärke (Hedges' g) beträgt 0,45 (95 % KI: 0,16; 0,74; $p = 0,002$).

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EORTC QLQ-C30)

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<p><u>Allgemeiner Gesundheitszustand</u>: Der Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand wird mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein spezifischer Fragebogen für onkologische Erkrankungen. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelmodule (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus.</p> <p>Die Auswertung der Fragen erfolgte gemäß EORTC Scoring Manual. Die Skalen wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline, bei allen 3 Behandlungszyklen während den ersten 12 Monate und danach alle 6 Behandlungszyklen bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 oder bis zum Abbruch der Behandlung erhoben.</p> <p>Zusätzlich zur deskriptiven Analyse werden die Werte der QLQ-C30-Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand zwischen den Behandlungsgruppen in Kohorte 1 mit einem <i>linear mixed model</i> für wiederholte Messungen (MMRM) verglichen. Das MMRM beinhaltet die wiederholte Messung (einschließlich Baseline) der QLQ-C30-Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand als abhängige Variable und den Studienarm, Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung sowie Achsenabschnitt und den Zeitverlauf als feste Effekte (Mallinckrodt 2018). Der Unterschied zwischen den Studienarmen sowie sein 95%-Konfidenzintervall werden gemessen und der entsprechende p-Wert wird dargestellt.</p> <p>Für Kohorte 2 wurde der Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 nicht erhoben. Für den nicht prä-spezifizierten Datenschnitt vom 31.08.2020 liegen keine Auswertungen zum Endpunkt <u>Allgemeiner Gesundheitszustan</u> gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 vor.</p>
Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeiner Gesundheitszustand – EORTC QLQ-C30 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der ASPEN Studie BGB-3111-302 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da der Fragebogen EORTC QLQ-C30 durch Patienten berichtet wird, ist die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands durch diesen Fragebogen potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand – EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F)

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 4-47: Ergebnisse für allgemeiner Gesundheitszustand - EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.25.1 und 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
Statistik	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand¹</i>		
Baseline ¹		
n	87	99
Mittel (SD)	60,82 (22,415)	60,10 (22,344)
Median	58,33	66,67
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Therapie ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	50,00 (20,833)	43,75 (24,884)
Median	50,00	50,00
Min, Max	0,0; 75,0	8,3; 66,7
Verbessert [n (%)]	1 (11,1)	2 (50,0)
Stabil [n (%)]	5 (55,6)	1 (25,0)
Verschlechtert [n (%)]	3 (33,3)	1 (25,0)
Veränderung zur Baseline ¹		
n	9	4
Mittel (SD)	-10,19 (23,116)	-4,17 (48,352)
Hedges' g ¹	0,16	
95 % KI ¹	(-0,13; 0,44)	
p-Wert ¹	0,291	
Median	0,00	12,50
Min, Max	-50,0; 16,7	-75,0; 33,3
1: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation		

Studie: ASPEN	Kohorte 1	
Population: ITT-Population	(Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
Statistik	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>		
<i>linear mixed model (MMRM)</i>		
n	99	101
LS-mean (SE) ^a	69,07 (2,369)	68.38 (2.299)
Behandlungsunterschied ^a	-0,69	
95% KI	(-4,95; 3,57)	
p-Wert	0,751	
<p>a: Das MMRM beinhaltet die wiederholte Messung (einschließlich Baseline) der QLQ-C30-Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand als abhängige Variable und den Studienarm, Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung sowie Achsenabschnitt und den Zeitverlauf als feste Effekte (Mallinckrodt 2018). Der Unterschied zwischen den Studienarmen sowie sein 95%-Konfidenzintervall werden gemessen und der entsprechende p-Wert wird dargestellt. Die Randomisierungsstratifikationsfaktoren umfassen den CXCR4-Mutationsstatus und die vorherige Therapielinie. Ibrutinib ist die Referenzgruppe.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); KI: Konfidenzintervall</p>		

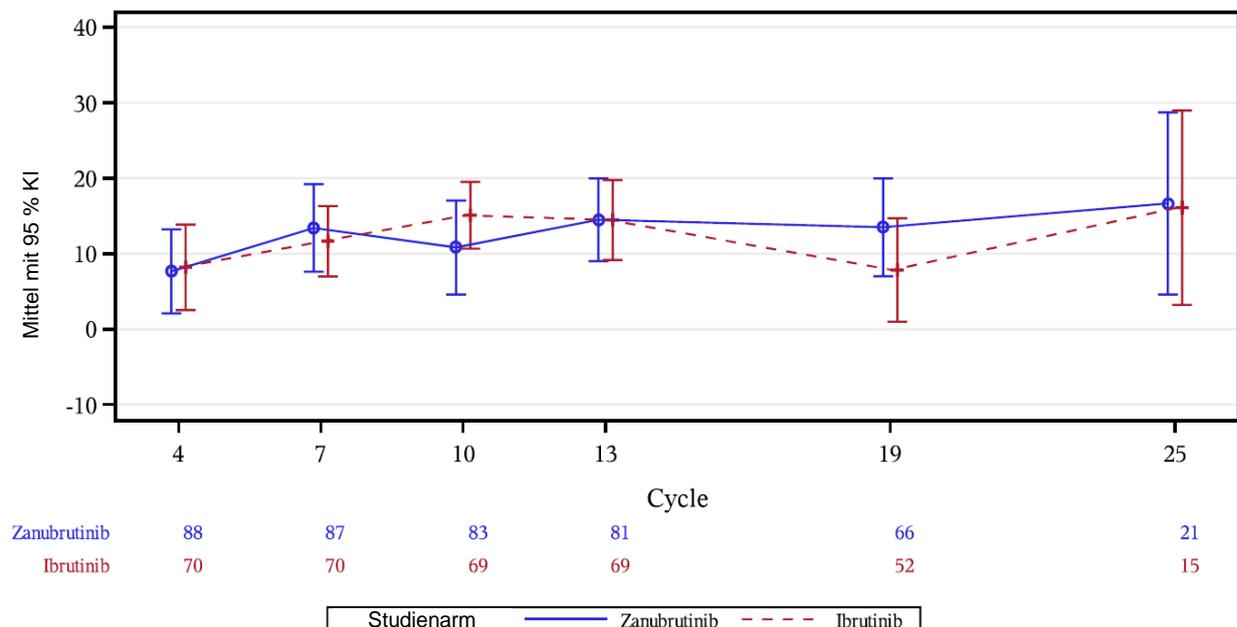


Abbildung 4-13: Allgemeiner Gesundheitszustand - EORTC QLQ-C30 Status über den Verlauf der Behandlung in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt

vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.10.1

Die Wirksamkeitsanalyse zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes - EORTC QLQ-C30 von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Im MMRM wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gezeigt. Der Unterschied der Behandlungen (Studienarm mit Zanubrutinib vs. Studienarm mit Ibrutinib) lag bei -0,69 (95 % KI: -4,95; 3,57; p-Wert = 0,751). Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline, in dem Studienarm mit Zanubrutinib bei n = 4 Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei -4,17 (48,352). Im Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei n = 9 Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei -10,19 (23,116). Die Veränderung gegenüber Baseline beträgt im Behandlungsarm mit Zanubrutinib im Median 12,5 gegenüber keiner Veränderung im Behandlungsarm mit Ibrutinib. Die Effektstärke (Hedges`g) beträgt 0,16 (95 % KI: -0,13; 0,44; p = 0,291).

4.3.1.3.1.9 Sicherheit und Verträglichkeit

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
ASPEN	<p>Der Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit umfasste die Auswertung von unerwünschten Ereignissen (UEs). UEs wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0 klassifiziert und nach NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.</p> <p>Ein Unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands nach oder während der Exposition gegenüber einem pharmazeutischen Produkt, unabhängig davon, ob es als kausal mit dem Produkt verbunden angesehen wurde oder nicht. Der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde als nicht, unwahrscheinlich, möglich oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend angesehen. Der Begriff UE wurde verwendet, um sowohl ernste als auch nicht ernste UEs einzuschließen.</p> <p>Alle in den Abschnitten 4.3.1.3.1.9 und 4.3.1.3.2.9 dargestellten Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit beziehen sich auf mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse. Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die an oder nach der ersten Dosis des Arzneimittels bis zu 30 Tage nach Absetzen des Arzneimittels auftraten oder eine Verschlechterung des Schweregrads gegenüber dem Ausgangswert (Vorbehandlung) oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Ein schweres unerwünschtes Ereignis wird definiert als ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt oder sich im Verlauf der Studie verschlechtert und einem Schweregrad 3 oder höher nach NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft wird.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) wird definiert als ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt oder sich im Verlauf der Studie verschlechtert und eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Führt zum Tod • Ist unmittelbar lebensbedrohlich • Erforderlicher stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • Führt zu einer anhaltenden signifikanten Behinderung oder Invalidität • Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler • Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden kann oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern <p>Ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt oder sich im Verlauf der Studie verschlechtert und zum Tod des Patienten führt wird zusätzlich gesondert berichtet.</p> <p>Ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt oder sich im Verlauf der Studie verschlechtert und zum Abbruch der Studienmedikation eines Patienten führt wird zusätzlich gesondert berichtet.</p>

ASPEN	<p>Kategorien von UE von besonderem Interesse AESI einschließlich der für jede Kategorie verwendeten Suchkriterien sind wie folgt definiert (BeiGene, 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungen (einschließlich kleinerer Blutungen wie Quetschungen und Petechien): <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterien: Blutungsbegriffe (ohne Laborbegriffe) (Standardized MedDRA Query = SMQ) • Schwere Blutung - Definiert als schwere Blutung oder Blutungen \geq Grad 3 an einer beliebigen Stelle oder Blutung des zentralen Nervensystems beliebigen Grades: <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterium: Schwere Blutung: - Subduralhämatom preferred terms (PT), Subduralblutung PT - Alle Blutungs-PTs, wenn die System Organ Class nach MedDRA (SOC) für das UE "Störungen des Nervensystems" ist oder - Schwere oder \geq Grad 3 Blutung PTs, wenn die SOC für das UE "Störungen des Nervensystems" ist • Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterium: Vorhofflimmern PT, Vorhofflattern PT • Bluthochdruck <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterium: Bluthochdruck (SMQ) • Zweite primäre Malignome (Hautkrebs) <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterium: Bösartige Tumore (SMQ) - Unterkategorie: Bösartige Hauttumore (SMQ) • Tumor-Lyse-Syndrom <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterium: Tumor-Lyse-Syndrom (SMQ) • Infektion (Opportunistische Infektionen): <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterium: Infektionen: Infektionen und Infektionskrankheiten SOC - Unterkategorie: Opportunistische Infektionen: Opportunistische Infektionen (Customized MedDRA Query = CMQ) • Neutropenie: <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterium: Neutropenie PT, Neutrophilenzahl vermindert PT, Febrile Neutropenie PT, Agranulozytose PT, Neutropenische Infektion PT, Neutropenische Sepsis PT • Thrombozytopenie: <ul style="list-style-type: none"> - Suchkriterium: Thrombozytopenie PT, Verminderte Thrombozytenzahl PT • Anämie <ul style="list-style-type: none"> - Anämie PT, Hämoglobin vermindert PT
Quellen: (BeiGene, 2019b, BeiGene, 2020)	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - Gesamtüberleben 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
ASPEN	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Es wurde ein Open-Label-Design gewählt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der ASPEN-Studie BGB-3111-302 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Da der DMC nicht verblindet war, wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt.

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auf Grund des Open-Label-Designs wird als niedrig eingestuft, weil der Eintritt eines unerwünschten Ereignisses frei von Subjektivität gemessen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F)

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.

Die Gesamtdauer der Exposition mit dem Studienmedikament vom ersten Dosierungsdatum bis zum letzten Dosierungsdatum war zwischen den beiden Studienarmen in Kohorte 1 ähnlich. In dem Studienarm mit Zanubrutinib betrug die mittlere (\pm SD) Expositionsdauer $18,18 \pm 6,305$ Monate mit einer medianen Dauer von 18,73 Monaten. In dem Studienarm mit Ibrutinib betrug die mittlere (\pm SD) Expositionsdauer $17,41 \pm 7,056$ Monate mit einer medianen Dauer von 18,55 Monaten (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Zusammenfassung der Behandlungsexposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.1.1.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Gesamtdauer der Exposition (in Monaten)		
Mittel (SD)	17,41 (7,056)	18,18 (6,305)
Median	18,55	18,73
Min, Max	0,3; 30,9	0,8; 31,2
Gesamtanzahl an Behandlungszyklen [n (%)] ^a		
Mittel (SD)	18,93 (7,670)	19,77 (6,853)
Median	20,16	20,36
Min, Max	0,4; 33,6	0,8; 33,9
Kumulierte verabreichte Dosis (g)		
Mittel (SD)	206,04 (88,001)	163,74 (63,890)
Median	223,02	176,00
Min, Max	4,2; 374,2	6,6; 278,7
Tatsächliche Dosisintensität (mg/Tag)		
Mittel (SD)	388,23 (47,440)	293,34 (45,990)
Median	412,36	312,45
Min, Max	216,8; 420,0	92,9; 320,0
Relative Dosisintensität (%)		
Mittel (SD)	92,44 (11,295)	91,67 (14,372)
Median	98,18	97,64
Min, Max	51,6; 100,0	29,0; 100,0
Patienten mit Dosisreduzierung gegenüber der vorherigen Dosierung aufgrund von UE [n (%)]	21 (21,4)	13 (12,9)
Patienten mit ausgelassener/geänderter Dosis aufgrund von UE [n (%)]	48 (49,0)	44 (43,6)
a: Ein Zyklus ist definiert als 28 Tage der Behandlung. x Zykl(ne) bedeutet, dass die Studienteilnehmer mindestens x Zykl(en), aber weniger als x+1 Zyklen abgeschlossen haben. Abkürzungen: SAS: <i>safety analysis set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen		

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Behandlungsexposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a), Tabelle 3 und Tabelle 8

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Statistik		
Gesamtdauer der Exposition (in Monaten)		
Mittel (SD)	26,06 (11,229)	27,60 (10,052)
Median	29,88	30,32
Min, Max	0,3; 43,0	0,8; 43,2
Kumulierte verabreichte Dosis (g)		
Mittel (SD)	306,15 (140,812)	247,87 (101,452)
Median	348,81	275,20
Min, Max	4,2; 521,2	6,6; 395,8
Tatsächliche Dosisintensität (mg/Tag)		
Mittel (SD)	384,35 (51,753)	293,10 (48,036)
Median	408,99	314,29
Min, Max	214,7; 420,0	87,8; 320,0
Relative Dosisintensität (%)		
Mittel (SD)	91,51 (12,322)	91,59 (15,011)
Median	97,38	98,22
Min, Max	51,1; 100,0	27,4; 100,0
Patienten mit Dosisreduzierung gegenüber der vorherigen Dosierung aufgrund von UE [n (%)]	25 (25,5)	15 (14,9)
Patienten mit ausgelassener/geänderter Dosis aufgrund von UE [n (%)]	54 (55,1)	55 (54,5)
Abkürzungen: SAS: <i>safety analysis set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen		

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Behandlungsexposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.1.1.2

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
Statistik	Zanubrutinib (N = 28)
Gesamtdauer der Exposition (in Monaten)	
Mittel (SD)	15,11 (6,761)
Median	16,39
Min; Max	1,4; 27,8
Gesamtanzahl an Behandlungszyklen [n (%)] ^a	
Mittel (SD)	16,42 (7,349)
Median	17,82
Min; Max	1,5; 30,2
Kumulierte verabreichte Dosis (g)	
Mittel (SD)	137,27 (65,564)
Median	151,44
Min; Max	12,5; 267,4
Tatsächliche Dosisintensität (mg/Tag)	
Mittel (SD)	299,25 (34,753)
Median	310,13
Min; Max	163,3; 320,0
Relative Dosisintensität (%)	
Mittel (SD)	93,52 (10,860)
Median	96,92
Min; Max	51,0; 100,0
Patienten mit Dosisreduzierung gegenüber der vorherigen Dosierung aufgrund von UE [n (%)]	2 (7,1)
Patienten mit ausgelassener/geänderter Dosis aufgrund von UE [n (%)]	14 (50,0)
<p>a: Ein Zyklus ist definiert als 28 Tage der Behandlung. x Zykl(ne) bedeutet, dass die Studienteilnehmer mindestens x Zykl(en), aber weniger als x+1 Zyklen abgeschlossen haben. Abkürzungen: SAS: <i>safety analysis set</i>; N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen</p>	

Alle Erhebungen zur Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikationen werden in der SAS-Population durchgeführt. Die SAS-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis von Zanubrutinib oder Ibrutinib erhalten haben.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.8.1, 14.3.1.2.8.3, 14.3.1.2.8.5, 14.3.1.2.8.9, 14.3.1.2.8.11

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Statistik		
Gesamtrate UE [n (%)]	97 (99,0)	98 (97,0)
Odds Ratio	0,34	
95 % KI ¹	(0,03; 3,29)	
Relatives Risiko	0,98	
95 % KI ¹	(0,94; 1,02)	
Risikodifferenz	-0,02	
95 % KI ²	(-0,16; 0,12)	
p-Wert	0,529	
Gesamtrate schwerer UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	62 (63,3)	59 (58,4)
Odds Ratio	0,82	
95 % KI ¹	(0,46; 1,44)	
Relatives Risiko	0,92	
95 % KI ¹	(0,74; 1,15)	
Risikodifferenz	-0,05	
95 % KI ²	(-0,19; 0,09)	
p-Wert	0,532	

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Statistik		
Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)	40 (40,8)	40 (39,6)
Odds Ratio	0,95	
95 % KI ¹	(0,54; 1,68)	
Relatives Risiko	0,97	
95 % KI ¹	(0,69; 1,36)	
Risikodifferenz	-0,01	
95 % KI ²	(-0,15; 0,13)	
p-Wert	0,887	
Gesamtrate UE mit Todesfolge	4 (4,1)	1 (1,0)
Odds Ratio	0,24	
95 % KI ¹	(0,03; 2,14)	
Relatives Risiko	0,24	
95 % KI ¹	(0,03; 2,13)	
Risikodifferenz	-0,03	
95 % KI ²	(-0,17; 0,11)	
p-Wert	0,225	
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE	9 (9,2)	4 (4,0)
Odds Ratio	0,41	
95 % KI ¹	(0,12; 1,37)	
Relatives Risiko	0,43	
95 % KI ¹	(0,14; 1,35)	
Risikodifferenz	-0,05	
95 % KI ²	(-0,19; 0,09)	
p-Wert	0,147	

UE von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	81 (82,7)	86 (85,1)
Odds Ratio	1,2	
95 % KI ¹	(0,56; 2,57)	
Relatives Risiko	1,03	
95 % KI ¹	(0,91; 1,16)	
Risikodifferenz	0,03	
95 % KI ²	(-0,12; 0,16)	
p-Wert	0,711	
Gesamtrate schwerer AESI (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	45 (45,9)	47 (46,5)
Gesamtrate schwerwiegender AESI	26 (26,5)	28 (27,7)
Gesamtrate AESI mit Todesfolge	2 (2,0)	0 (0,0)
Gesamtrate der Abbrüche wegen AESI	3 (3,1)	3 (3,0)
<p>1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i>; N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen</p>		

Datenschnitt vom 31.08.2019:

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 97,0% (n=98 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 99,0 % (n=97 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)** lag bei 58,4 % (n=59 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 63,3 % (n=62 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 39,6 % (n=40 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 40,8 % (n=40 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 1 % (n=1 Patient) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 4,1 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Anteil der Patienten, welche die **Studienmedikation wegen UEs abbrachen**, lag bei 4 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 9,2 % (n=9 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI)** lag bei 46,5 % (n=47 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 45,9 % (n=45 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

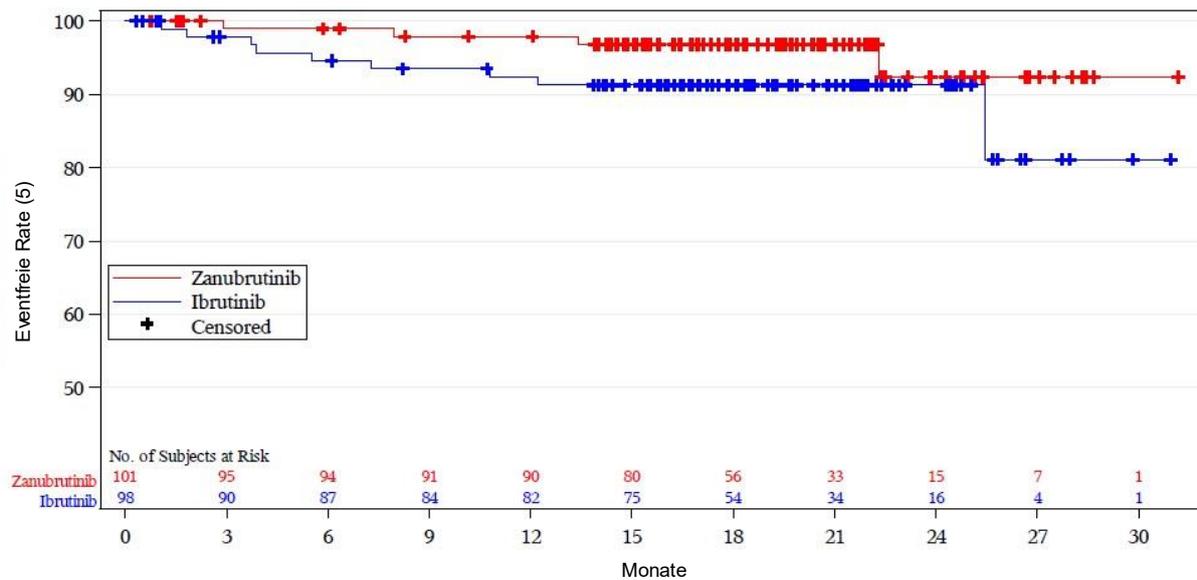


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.99.60.2

In den ersten 21 Monaten nach Studienbeginn brachen weniger Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib als im Studienarm mit Ibrutinib die Studienmedikation auf Grund eines UEs ab. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant. Die ereignisfreien Raten nach 21 Monaten sind jedoch als valider einzustufen, als die ereignisfreien Raten am Ende der Studie auf Grund der zunehmenden Anzahl an zensierten Patienten.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 8

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Statistik		
Gesamtrate UE [n (%)]	98 (100)	100 (99,0)
Gesamtrate schwerer UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	68 (69,4)	69 (68,3)
Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)	46 (46,9)	49 (48,5)
Gesamtrate UE mit Todesfolge	4 (4,1)	1 (1,0)
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE	15 (15,3)	5 (5,0)
UE von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	83 (84,7)	90 (89,1)
Gesamtrate schwerer AESI (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	52 (53,1)	55 (54,5)
Gesamtrate schwerwiegender AESI	33 (33,7)	32 (31,7)
Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen		

Datenschnitt vom 31.08.2020:

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 99,0 % (n=100 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 100 % (n=98 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)** lag bei 68,3 % (n=69 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 69,4 % (n=68 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 48,5 % (n=49 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 46,9 % (n=46 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 1 % (n=1 Patient) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 4,1 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Anteil der Patienten, welche die **Studienmedikation wegen UEs abbrechen**, lag bei 5 % (n=5 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 15,3 % (n=15 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI)** lag bei 89,1 % (n=90 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 84,7 % (n=83 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.2, 14.3.1.2.8.2, 14.3.1.2.8.4, 14.3.1.2.8.6, 14.3.1.2.8.10, 14.3.1.2.8.12

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
Statistik	Zanubrutinib (N = 28)
Gesamtrate UE [n (%)]	24 (85,7)
Gesamtrate schwerer UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	18 (64,3)
Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)	11 (39,3)
Gesamtrate UE mit Todesfolge	0 (0,0)
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE	2 (7,1)
UE von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	23 (82,1)
Gesamtrate schwerer AESI (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	16 (57,1)
Gesamtrate schwerwiegender AESI	8 (28,6)
Gesamtrate AESI mit Todesfolge	0 (0,0)
Gesamtrate der Abbrüche wegen AESI	1 (3,6)
Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen	

Datenschnitt vom 31.08.2020 – Kohorte 2:

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 85,7 % (n=24 Patienten) in der Kohorte 2 (Studienarm mit Zanubrutinib / Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp oder unbekanntem Mutationsstatus). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)** lag bei 64,3 % (n=18 Patienten). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 39,3 % (n=11 Patienten). In Kohorte 2 traten keine **UEs mit Todesfolge** auf (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Anteil der Patienten, welche die **Studienmedikation wegen UEs abbrachen**, lag bei 7,1 % (n=2 Patienten), bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum. Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI)** lag bei 82,1 % (n=23 Patienten).

Tabelle 4-56: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in Kohorte 1, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]		
Neutropenie	12 (12,2)	25 (24,8)
Anämie	10 (10,2)	12 (11,9)
Thrombozytopenie	10 (10,2)	10 (9,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]		
Infektion der oberen Atemwege	28 (28,6)	24 (23,8)
Nasopharyngitis	7 (7,1)	11 (10,9)
Harnwegsinfektion	10 (10,2)	10 (9,9)
Pneumonie	12 (12,2)	2 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]		
Diarrhöe	31 (31,6)	21 (20,8)
Verstopfung	7 (7,1)	16 (15,8)
Übelkeit	13 (13,3)	15 (14,9)
Erbrechen	13 (13,3)	9 (8,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]		
Fatigue	15 (15,3)	19 (18,8)
Fieber	12 (12,2)	13 (12,9)
Periphere Ödeme	19 (19,4)	9 (8,9)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]		
Kopfschmerz	11 (11,2)	15 (14,9)
Schwindelgefühl	9 (9,2)	13 (12,9)

Studie: ASPEN	Kohorte 1	
Population: SAS-Population	(Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen [n (%)]		
Rückenschmerzen	6 (6,1)	14 (13,9)
Arthralgie	16 (16,3)	13 (12,9)
Schmerz in einer Extremität	7 (7,1)	11 (10,9)
Muskelspasmen	23 (23,5)	10 (9,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]		
Dyspnoe	6 (6,1)	14 (13,9)
Husten	17 (17,3)	13 (12,9)
Epistaxis	19 (19,4)	13 (12,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [n (%)]		
Ausschlag	16 (16,3)	13 (12,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]		
Bluterguss	23 (23,5)	13 (12,9)
Gefäßerkrankungen [n (%)]		
Hypertonie	16 (16,3)	11 (10,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege [n (%)]		
Hämaturie	10 (10,2)	7 (6,9)
Herzerkrankungen [n (%)]		
Vorhofflimmern	14 (14,3)	2 (2,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Datenschnitt vom 31.08.2019:

In Kohorte 1 waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse zum Datenschnitt vom 31.08.2019 nach Studienarm insgesamt wie folgt:

- Zanubrutinib: Neutropenie (25 [24,8%] Studienteilnehmer), Infektion der oberen Atemwege (24 [23,8%] Studienteilnehmer) und Diarrhöe (21 [20,8%] Studienteilnehmer)
- Ibrutinib: Diarrhöe (31 [31,6 %] Studienteilnehmer), Infektion der oberen Atemwege (28 [28,6 %] Studienteilnehmer) sowie Blutergüsse und Muskelspasmen (jeweils 23 [23,5 %] Studienteilnehmer)

Bei den Studienteilnehmern im Studienarm mit Zanubrutinib war zum Datenschnitt vom 31.08.2019 lediglich die Rate an Neutropenie im Vergleich zum Studienarm mit Ibrutinib häufiger (> 10 % Unterschied):

- Neutropenie (Zanubrutinib: 24,8% versus Ibrutinib: 12,2%)

Bei den Studienteilnehmern waren die folgenden unerwünschten Ereignisse zum Datenschnitt vom 31.08.2019 im Studienarm mit Ibrutinib im Vergleich zum Studienarm mit Zanubrutinib häufiger (> 10 % Unterschied):

- Muskelspasmen (Ibrutinib: 23,5 % versus Zanubrutinib: 9,9 %)
- Vorhofflimmern (Ibrutinib: 14,3 % versus Zanubrutinib: 2,0 %)
- Diarrhöe (Ibrutinib: 31,6 % versus Zanubrutinib: 20,8 %)
- Blutergüsse (Ibrutinib: 23,5 % versus Zanubrutinib: 12,9 %),
- periphere Ödeme (Ibrutinib: 19,4 % versus Zanubrutinib: 8,9 %)
- Pneumonie (Ibrutinib: 12,2 % versus Zanubrutinib: 2,0 %).

Tabelle 4-57: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in Kohorte 1, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a): Tabelle 11

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]		
Infektion der oberen Atemwege	31 (31,6)	31 (30,7)
Pneumonie	15 (15,3)	4 (4,0)
Harnwegsinfektion	15 (15,3)	11 (10,9)
Nasopharyngitis	7 (7,1)	11 (10,9)
Infektion der unteren Atemwege	10 (10,2)	10 (9,9)
Lokale Infektion	11 (11,2)	1 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]		
Diarrhöe	33 (33,7)	22 (21,8)
Verstopfung	7 (7,1)	17 (16,8)
Übelkeit	15 (15,3)	18 (17,8)
Erbrechen	15 (15,3)	13 (12,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [n (%)]		
Ausschlag	18 (18,4)	15 (14,9)
Pruritus	6 (6,1)	13 (12,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]		
Husten	19 (19,4)	17 (16,8)
Epistaxis	20 (20,4)	16 (15,8)
Dyspnoe	7 (7,1)	15 (14,9)
Untersuchungen [n (%)]		
Anzahl Neutrophile vermindert	3 (3,1)	8 (7,9)
Anzahl Thrombozyten vermindert	2 (2,0)	2 (2,0)
Anzahl weißer Blutkörperchen vermindert	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]		
Fatigue	19 (19,4)	25 (24,8)
Fieber	13 (13,3)	16 (15,8)
Periphere Ödeme	20 (20,4)	14 (13,9)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen [n (%)]		
Rückenschmerzen	12 (12,2)	17 (16,8)
Arthralgie	20 (20,4)	16 (15,8)
Muskelspasmen	27 (27,6)	10 (9,9)
Schmerz in einer Extremität	8 (8,2)	14 (13,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]		
Anämie	15 (15,3)	13 (12,9)
Neutropenie	14 (14,3)	27 (26,7)
Thrombozytopenie	12 (12,2)	13 (12,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]		
Blutergüsse	25 (25,5)	15 (14,9)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]		
Kopfschmerz	14 (14,3)	18 (17,8)
Schwindelgefühl	12 (12,2)	14 (13,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege [n (%)]		
Hämaturie	12 (12,2)	10 (9,9)
Gefäßerkrankungen [n (%)]		
Hypertonie	21 (21,4)	14 (13,9)
Herzerkrankungen [n (%)]		
Vorhofflimmern	17 (17,3)	5 (5,0)
Palpitationen	10 (10,2)	5 (5,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Datenschnitt vom 31.08.2020:

In Kohorte 1 waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 nach Studienarm insgesamt wie folgt:

- Zanubrutinib: Infektion der oberen Atemwege (30,7 % der Studienteilnehmer) Neutropenie (26,7 % der Studienteilnehmer), Fatigue (24,8 % der Studienteilnehmer) und Diarrhöe (21,8 % der Studienteilnehmer)
- Ibrutinib: Diarrhöe (33,7 % der Studienteilnehmer), Infektion der oberen Atemwege (31,6 % der Studienteilnehmer), Muskelspasmen (27,6 % der Studienteilnehmer), Blutergüsse (25,5 % der Studienteilnehmer), Hypertonie (21,4 % der Studienteilnehmer), sowie Epistaxis, periphere Ödeme und Arthralgie (jeweils 20,4 % der Studienteilnehmer).

Bei den Studienteilnehmern waren die folgenden unerwünschten Ereignisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 im Studienarm mit Zanubrutinib im Vergleich zum Studienarm mit Ibrutinib häufiger (> 5 % Unterschied):

- Neutropenie (Zanubrutinib: 26,7% versus Ibrutinib: 14,3 %)
- Verstopfung (Zanubrutinib: 16,8 % versus Ibrutinib: 7,1 %)
- Dyspnoe (Zanubrutinib: 14,9 % versus Ibrutinib: 7,1 %)
- Pruritus (Zanubrutinib: 12,9 % Ibrutinib: versus 6,1 %)
- Fatigue (Zanubrutinib: 24,8 % versus Ibrutinib: 19,4 %)
- Schmerz in einer Extremität (Zanubrutinib: 13,9 % versus Ibrutinib: 8,2 %)

Bei den Studienteilnehmern waren die folgenden unerwünschten Ereignisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 im Studienarm mit Ibrutinib im Vergleich zum Studienarm mit Zanubrutinib häufiger (> 5 % Unterschied):

- Diarrhöe (Ibrutinib: 33,7 % versus Zanubrutinib: 21,8 %)
- Blutergüsse (Ibrutinib: 25,5 % versus Zanubrutinib: 14,9 %),
- Muskelspasmen (Ibrutinib: 27,6 % versus Zanubrutinib: 9,9 %)
- periphere Ödeme (Ibrutinib: 20,4 % versus Zanubrutinib: 13,9 %)
- Hypertonie (Ibrutinib: 21,4 % versus Zanubrutinib: 13,9 %)
- Vorhofflimmern (Ibrutinib: 17,3 % versus Zanubrutinib: 5,0 %)
- Lokale Infektionen (Ibrutinib: 11,2 % versus Zanubrutinib: 1,0 %)
- Pneumonie (Ibrutinib: 15,3 % versus Zanubrutinib: 4,0 %).

Tabelle 4-58: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in Kohorte 2, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.2

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 28)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]	
Neutropenie	4 (14,3)
Anämie	6 (21,4)
Thrombozytopenie	3 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]	
Infektion der oberen Atemwege	6 (21,4)
Infektion der Atemwege	5 (17,9)
Harnwegsinfektion	4 (14,3)
Pneumonie	4 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]	
Diarrhöe	8 (28,6)
Verstopfung	4 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]	
Fatigue	4 (14,3)
Pyrexie	6 (21,4)
Periphere Ödeme	4 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]	
Kopfschmerz	3 (10,7)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung	
Verminderter Appetit	4 (14,3)
Gutartige; bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	
Basalzellkarzinom	3 (10,7)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 28)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen [n (%)]	
Rückenschmerzen	4 (14,3)
Arthralgie	3 (10,7)
Muskelspasmen	4 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]	
Husten	5 (17,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [n (%)]	
Ausschlag	3 (10,7)
Pruritus	4 (14,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]	
Bluterguss	6 (21,4)
Gefäßerkrankungen [n (%)]	
Hypertonie	3 (10,7)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Tabelle 4-59: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class ^a [n (%)]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (27,6)	41 (40,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66 (67,3)	67 (66,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	58 (59,2)	61 (60,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (49,0)	50 (49,5)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (40,8)	39 (38,6)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	53 (54,1)	47 (46,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (46,9)	39 (38,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	49 (50,0)	49 (48,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38 (38,8)	40 (39,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (18,4)	16 (15,8)
Herzkrankungen	29 (29,6)	24 (23,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (23,5)	28 (27,7)
Untersuchungen	14 (14,3)	19 (18,8)
Augenerkrankungen	24 (24,5)	18 (17,8)
Gefäßerkrankungen	25 (25,5)	18(17,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (14,3)	14 (13,9)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (14,3)	11 (10,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (8,2)	8 (7,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	8 (8,2)	5 (5,0)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (3,1)	4 (4,0)
Endokrine Erkrankungen	2 (2,0)	1 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4(4,1)	1 (1,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-60: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020:(BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.2.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class ^a [n (%)]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (34,7)	46 (45,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74 (75,5)	75 (74,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	59 (60,2)	67 (66,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55 (56,1)	56 (55,4)
Erkrankungen des Nervensystems	45 (45,9)	47 (46,5)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	60 (61,2)	55 (54,5)
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums	51 (52,0)	47 (46,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	52 (53,1)	54 (53,5)
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (45,9)	44 (43,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (24,5)	24 (23,8)
Herzerkrankungen	35 (35,7)	27 (26,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (27,6)	29 (28,7)
Untersuchungen	22 (22,4)	21 (20,8)
Augenerkrankungen	26 (26,5)	22 (21,8)
Gefäßerkrankungen	31 (31,6)	22 (21,8)
Gutartige; bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (16,3)	17 (16,8)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (15,3)	13 (12,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (9,2)	9 (8,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (10,2)	8 (7,9)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (4,1)	6 (5,9)
Endokrine Erkrankungen	3 (3,1)	2 (2,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (5,1)	2 (2,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-61: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach SOC in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.2

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class ^a [n (%)]	Zanubrutinib (N = 28)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (46,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (75,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (46,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (42,9)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (25,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	12 (42,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (42,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (53,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (35,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (14,3)
Herzkrankungen	4 (14,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (32,1)
Untersuchungen	3 (10,7)
Augenerkrankungen	3 (10,7)
Gefäßerkrankungen	8 (28,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (10,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (10,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (3,6)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (3,6)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Tabelle 4-62: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.4.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad [n (%)]		
Grad 1	8 (8,2)	4 (4,0)
Grad 2	27 (27,6)	35 (34,7)
Grad 3	52 (53,1)	38 (37,6)
Grad 4	6 (6,1)	20 (19,8)
Grad 5	4 (4,1)	1 (1,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten *Preferred Term* (PT) und eine *System Organ Class* (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt.
Abkürzungen: SAS: *Safety Analysis Set*; N: Patienten in der Analyse-Population

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE mit dem Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad) 1 lag bei 4,0 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 8,2 % (n=8 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE mit dem Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad) 2 lag bei 34,7 % (n=35 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 27,6 % (n=27 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE mit dem Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad) 3 lag bei 37,6 % (n=38 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 53,1 % (n=52 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE mit dem Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad) 4 lag bei 19,8 % (n=20 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 6,1 % (n=6 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE mit dem Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad) 5 lag bei 4,1 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 1,0 % (n=1 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Tabelle 4-63: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.5.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad [n (%)]		
Grad 1	7 (7,1)	3 (3,0)
Grad 2	23 (23,5)	28 (27,7)
Grad 3	56 (57,1)	44 (43,6)
Grad 4	8 (8,2)	24 (23,8)
Grad 5	4 (4,1)	1 (1,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten *Preferred Term* (PT) und eine *System Organ Class* (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt.
Abkürzungen: SAS: *Safety Analysis Set*; N: Patienten in der Analyse-Population

Tabelle 4-64: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.4.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
	Zanubrutinib (N = 101)
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad [n (%)]	
Grad 1	1 (3,6)
Grad 2	5 (17,9)
Grad 3	14 (50,0)
Grad 4	4 (14,3)
Grad 5	0 (0,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten *Preferred Term* (PT) und eine *System Organ Class* (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt.
Abkürzungen: SAS: *Safety Analysis Set*; N: Patienten in der Analyse-Population

Tabelle 4-65: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020):
Tabelle 14.3.1.2.2.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class ^a [n (%)]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (14,3)	24 (23,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (19,4)	18 (17,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,1)	6 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,1)	4 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (6,1)	6 (5,9)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	2 (2,0)	10 (9,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,0)	6 (5,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0,0)	1 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (6,1)	6 (5,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (5,1)	1 (1,0)
Herzkrankungen	11 (11,2)	6 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (2,0)	5 (5,0)
Untersuchungen	4 (4,1)	4 (4,0)
Augenerkrankungen	2 (2,0)	2 (2,0)
Gefäßerkrankungen	11 (11,2)	7 (6,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (4,1)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-66: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020):

Tabelle 14.3.1.2.2.4

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class ^a [n (%)]	Zanubrutinib (N = 28)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (28,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (28,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (10,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (17,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (7,1)
Untersuchungen	1 (3,6)
Gefäßerkrankungen	3 (10,7)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Tabelle 4-67: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 1, die bei mindestens 2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) [n (%)]	62 (63,3)	59 (58,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]		
Neutropenie	8 (8,2)	16 (15,8)
Thrombozytopenie	3 (3,1)	6 (5,9)
Anämie	5 (5,1)	5 (5,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	4 (4,0)
Gefäßerkrankungen [n (%)]		
Hypertonie	11 (11,2)	6 (5,9)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen [n (%)]		
Rückenschmerzen	0 (0,0)	4 (4,0)
Arthralgie	0 (0,0)	3 (3,0)
Untersuchungen [n (%)]		
Anzahl Neutrophile vermindert	1 (1,0)	4 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]		
Synkope	2 (2,0)	4 (4,0)
Verlust des Bewusstseins	2 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]		
Diarrhöe	1 (1,0)	3 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]		
Reaktivierung von Hepatitis B	0 (0,0)	2 (2,0)
Influenza	1 (1,0)	2 (2,0)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	2 (2,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (fortgesetzt) [n (%)]		
Sepsis	3 (3,1)	2 (2,0)
Pneumonie	7 (7,1)	1 (1,0)
Harnwegsinfektion	2 (2,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen [n (%)]		
Akuter Myokardinfarkt	2 (2,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	3 (3,1)	0 (0,0)
Perikarditis	2 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]		
Pleuraerguss	1 (1,0)	2 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]		
Kompressionsfraktur der Wirbelsäule	0 (0,0)	2 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]		
Pyrexie	2 (2,0)	2 (2,0)
Augenerkrankungen [n (%)]		
Netzhautblutung	2 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege [n (%)]		
Akute Nierenverletzung	2 (2,0)	0 (0,0)
Hämaturie	2 (2,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen [n (%)]		
Cholezystitis	2 (2,0)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-68: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 1, die bei mindestens 2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 14.3.1.2.2.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) [n (%)]	68 (69,4)	69 (68,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]		
Neutropenie	9 (9,2)	19 (18,8)
Thrombozytopenie	5 (5,1)	7 (6,9)
Anämie	6 (6,1)	6 (5,9)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	4 (4,0)
Gefäßerkrankungen [n (%)]		
Hypertonie	15 (15,3)	9 (8,9)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen [n (%)]		
Rückenschmerzen	1 (1,0)	5 (5,0)
Arthralgie	0 (0,0)	3 (3,0)
Untersuchungen [n (%)]		
Anzahl Neutrophile vermindert	1 (1,0)	6 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]		
Synkope	6 (6,1)	4 (4,0)
Verlust des Bewusstseins	2 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]		
Diarrhöe	2 (2,0)	3 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]		
Sepsis	4 (4,1)	2 (2,0)
Pneumonie	9 (9,2)	1 (1,0)
Harnwegsinfektion	2 (2,0)	0 (0,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (fortgesetzt) [n (%)]		
Reaktivierung von Hepatitis B	0 (0,0)	2 (2,0)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	2 (2,0)
Influenza	1 (1,0)	2 (2,0)
Herzerkrankungen [n (%)]		
Akuter Myokardinfarkt	2 (2,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	6 (6,1)	0 (0,0)
Perikarditis	2 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]		
Pleuraerguss	2 (2,0)	2 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]		
Kompressionsfraktur der Wirbelsäule	0 (0,0)	2 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]		
Pyrexie	2 (2,0)	4 (4,0)
Augenerkrankungen		
Netzhautblutung	2 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege [n (%)]		
Akute Nierenverletzung	2 (2,0)	0 (0,0)
Hämaturie	2 (2,0)	1 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen [n (%)]		
Cholezystitis	2 (2,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) [n (%)]		
Urothelkarzinom der Blase	2 (2,0)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-69: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 2, die bei mindestens 2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.4

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 28)
Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) [n (%)]	18 (64,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]	
Neutropenie	3 (10,7)
Thrombozytopenie	2 (7,1)
Anämie	3 (10,7)
Hyperviskositätssyndrom	1 (3,6)
Gefäßerkrankungen [n (%)]	
Hypertonie	3 (10,7)
Untersuchungen [n (%)]	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]	
Diarrhöe	2 (7,1)
Zwölffingerdarmgeschwür	1 (3,6)
Magengeschwür	1 (3,6)
Blutung eines Magengeschwürs	1 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]	
Pneumonie	2 (7,1)
Infektion der Atemwege	2 (7,1)
Zellulitis	1 (3,6)
Bindehautentzündung	1 (3,6)
Gastroenteritis	1 (3,6)
Hepatitis B	1 (3,6)
Zahnabszess	1 (3,6)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 28)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]	
Pleuraerguss	1 (3,6)
Atemstillstand	1 (3,6)
Asthma	1 (3,6)
Organisierende Lungenentzündung	1 (3,6)
Pneumonitis	1 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]	
Sturz	1 (3,6)
Periorbitales Hämatom	1 (3,6)
Subduralhämorrhagie	1 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [n (%)]	
Hyponatriämie	2 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]	
Arzneimittel-Entzugssyndrom	1 (3,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [n (%)]	
Ausschlag	1 (3,6)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Die Inzidenz der Grad 3 oder höheren unerwünschten Ereignissen war bei den mit Zanubrutinib behandelten Patienten in Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) und Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp) vergleichbar. Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder höhere traten bei Kohorte 1 bei 59 (58,4 %) und in Kohorte 2 bei 18 (64,3 %) Patienten auf.

Tabelle 4-70: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.5

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class ^a [n (%)]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,0)	8 (7,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (19,4)	15 (14,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,0)	2 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,1)	4 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (3,1)	2 (2,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	1 (1,0)	2 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,1)	5 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (5,1)	6 (5,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	10 (10,2)	7 (6,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	2 (2,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	2 (2,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,0)	4 (4,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (3,1)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-71: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020:(BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.2.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class ^a [n (%)]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (4,1)	8 (7,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (25,5)	17 (16,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2,0)	3 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,1)	5 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (5,1)	2 (2,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	1 (1,0)	2 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (5,1)	5 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (6,1)	7 (6,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,0)	2 (2,0)
Herzerkrankungen	13 (13,3)	7 (6,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (1,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (1,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	2 (2,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (2,0)	5 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen		
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (3,1)	1 (1,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-72: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach SOC in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019; BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.6

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class ^a [n (%)]	Zanubrutinib (N = 28)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (25,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (14,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3,6)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Tabelle 4-73: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) in Kohorte 1, die bei mindestens $\geq 2\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.5

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [n (%)]	40 (40,8)	40 (39,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]		
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	3 (3,0)
Neutropenie	0 (0,0)	3 (3,0)
Anämie	0 (0,0)	2 (2,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	2 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]		
Influenza	1 (1,0)	3 (3,0)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	2 (2,0)
Sepsis	3 (3,1)	2 (2,0)
Pneumonie	9 (9,2)	1 (1,0)
Harnwegsinfektion	2 (2,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]		
Fieber	3 (3,1)	2 (2,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) [n (%)]		
Basalzellkarzinom	0 (0,0)	2 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]		
Pleuraerguss	1 (1,0)	2 (2,0)
Herzerkrankungen [n (%)]		
Akuter Myokardinfarkt	2 (2,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	2 (2,0)	0 (0,0)
Perikarditis	2 (2,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen [n (%)]		
Cholezystitis	2 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]		
Verlust des Bewusstseins	2 (2,0)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten Preferred Term (PT) und eine System Organ Class (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-74: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) in Kohorte 1, die bei mindestens ≥ 1 Patient in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.2.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [n (%)]	46 (46,9)	49 (48,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]		
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	3 (3,0)
Neutropenie	0 (0,0)	3 (3,0)
Anämie	1 (1,0)	2 (2,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	2 (2,0)
Hämolytische Anämie	1 (1,0)	0 (0,0)
Hyperviskositätssyndrom	1 (1,0)	0 (0,0)
Hämorrhagische Störung	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]		
Influenza	1 (1,0)	3 (3,0)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	2 (2,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (2,0)	0 (0,0)
Sepsis	4 (4,1)	2 (2,0)
Pneumonie	11 (11,2)	2 (2,0)
Zellulitis	1 (1,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	2 (2,0)	0 (0,0)
Arthritis bakteriell	0 (0,0)	1 (1,0)
Escherichia sepsis	0 (0,0)	1 (1,0)
Septischer Schock	1 (1,0)	0 (0,0)
COVID-19	1 (1,0)	0 (0,0)
Divertikulitis	0 (0,0)	1 (1,0)
Herpes zoster (Gürtelrose)	1 (1,0)	1 (1,0)
Kryptokokken-Fungämie	0 (0,0)	1 (1,0)
Bakterielle Endokarditis	0 (0,0)	1 (1,0)
Gastroenteritis Rotavirus	0 (0,0)	1 (1,0)
Neutropenische Sepsis	0 (0,0)	1 (1,0)
Osteomyelitis	0 (0,0)	1 (1,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Paronychien	1 (1,0)	1 (1,0)
Virale Lungenentzündung	1 (1,0)	0 (0,0)
Postoperativer Abszess	0 (0,0)	1 (1,0)
Lungentuberkulose	0 (0,0)	1 (1,0)
Pyelonephritis	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektion des Weichgewebes	0 (0,0)	1 (1,0)
Bakteriämie durch Streptokokken	1 (1,0)	0 (0,0)
Streptokokken-Endokarditis	0 (0,0)	1 (1,0)
Streptokokken-Sepsis	1 (1,0)	1 (1,0)
Bakterielle Harnwegsinfektion	0 (0,0)	1 (1,0)
Urosepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Bakterielle Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Hirnabszess	1 (1,0)	0 (0,0)
Clostridium difficile-Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Gerätebedingte Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Postoperative Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Wundinfektion mit Staphylokokken	1 (1,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]		
Fieber	3 (3,1)	3 (3,0)
Tod	1 (1,0)	0 (0,0)
Arzneimittel-Entzugssyndrom	0 (0,0)	1 (1,0)
Periphere Ödeme	1 (1,0)	0 (0,0)
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	0 (0,0)	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) [n (%)]		
Basalzellkarzinom	0 (0,0)	2 (2,0)
Adenokarzinom des Endometriums	0 (0,0)	1 (1,0)
Noduläres Melanom	0 (0,0)	1 (1,0)
Tumor-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Blasen-Übergangszellkarzinom	2 (2,0)	0 (0,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]		
Pleuraerguss	2 (2,0)	2 (2,0)
Atemstillstand	0 (0,0)	1 (1,0)
Hämothorax	0 (0,0)	1 (1,0)
Lungenentzündung Aspiration	0 (0,0)	1 (1,0)
Akutes Lungenödem	1 (1,0)	0 (0,0)
Larynx-Ödem	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankung der Atemwege	1 (1,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen [n (%)]		
Akuter Myokardinfarkt	2 (2,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	5 (5,1)	0 (0,0)
Perikarditis	3 (3,1)	0 (0,0)
Vorhofflattern	1 (1,0)	0 (0,0)
Vollständiger atrioventrikulärer Verschluss	0 (0,0)	1 (1,0)
Aortenklappeninsuffizienz	0 (0,0)	1 (1,0)
Atrioventrikulärer Verschluss zweiten Grades	0 (0,0)	1 (1,0)
Herztamponade	0 (0,0)	1 (1,0)
Kardiomegalie	0 (0,0)	1 (1,0)
Koronare Herzkrankheit	1 (1,0)	0 (0,0)
Mitralklappeninsuffizienz	0 (0,0)	1 (1,0)
Funktionsstörung des Sinusknotens	0 (0,0)	1 (1,0)
Angina pectoris	1 (1,0)	0 (0,0)
Akutes Herzversagen	1 (1,0)	0 (0,0)
Perikardiales Hämorrhagie	1 (1,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen [n (%)]		
Cholezystitis	2 (2,0)	0 (0,0)
Arzneimittel-induzierte Leberschäden	1 (1,0)	1 (1,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]		
Verlust des Bewusstseins	2 (2,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)
Synkope	3 (3,1)	1 (1,0)
Subarachnoidalblutung	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]		
Dysphagie	0 (0,0)	1 (1,0)
Analentzündung	0 (0,0)	1 (1,0)
Colitis	1 (1,0)	0 (0,0)
Magen-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Melaena	1 (1,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]		
Sturz	0 (0,0)	1 (1,0)
Oberschenkelhalsfraktur	1 (1,0)	0 (0,0)
Periorbitales Hämatom	0 (0,0)	1 (1,0)
Postoperative Blutung	1 (1,0)	0 (0,0)
Kompressionsfraktur der Wirbelsäule	0 (0,0)	1 (1,0)
Subduralhämorrhagie	0 (0,0)	1 (1,0)
Oberschenkelfraktur	1 (1,0)	1 (1,0)
Kopfverletzung	0 (0,0)	1 (1,0)
Lendenwirbelfraktur	1 (1,0)	1 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege [n (%)]		
Akute Nierenverletzung	1 (1,0)	1 (1,0)
Hämaturie	1 (1,0)	1 (1,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen [n (%)]		
Nackenschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)
Osteoarthritis	0 (0,0)	1 (1,0)
Spinale Stenose	1 (1,0)	0 (0,0)
Untersuchungen [n (%)]		
Test zur Freisetzung von Interferon-Gamma positiv	0 (0,0)	1 (1,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [n (%)]		
Hypokaliämie	0 (0,0)	1 (1,0)
Psychiatrische Störungen		
Angstzustände	1 (1,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen [n (%)]		
Periphere Gefäßkrankheit	0 (0,0)	1 (1,0)
Augenerkrankungen [n (%)]		
Diplopie	0 (0,0)	1 (1,0)
Augenblutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Vaginaler Prolaps	0 (0,0)	1 (1,0)
Prostatitis	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems		
Amyloidose	1 (1,0)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-75: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) in Kohorte 2, die bei mindestens ≥ 1 Patient in Studienarm C aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.6

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 28)
Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [n (%)]	11 (39,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]	
Hyperviskositätssyndrom	1 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]	
Infektion der unteren Atemwege	1 (3,6)
Pneumonie	3 (10,7)
Zellulitis	2 (7,1)
Infektion der Atemwege	2 (7,1)
Bindehautentzündung	1 (3,6)
Gastroenteritis Norovirus	1 (3,6)
Gastroenteritis viral	1 (3,6)
Hepatitis B	1 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]	
Fieber	1 (3,6)
Arzneimittel-Entzugssyndrom	1 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]	
Atemstillstand	1 (3,6)
Asthma	1 (3,6)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1 (3,6)
Organisierte Lungenentzündung	1 (3,6)
Pneumonitis	1 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]	
Periorbitales Hämatom	1 (3,6)
Subduralhämorrhagie	1 (3,6)
Subdurales Hämatom	1 (3,6)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 28)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]	
Zwölffingerdarmgeschwür	1 (3,6)
Blutung eines Magengeschwürs	1 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [n (%)]	
Hyponatriämie	1 (3,6)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

In Kohorte 1 wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 40 (39,6%) bzw. 40 (40,8%) Studienteilnehmern in dem Studienarm mit Zanubrutinib bzw. in dem Studienarm mit Ibrutinib berichtet. Febrile Neutropenie, Influenza und Neutropenie (jeweils 3 [3,0%] Patienten) waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in dem Studienarm mit Zanubrutinib. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Studienarm mit Ibrutinib waren Pneumonie (9 [9,2 %] Patienten), gefolgt von Fieber und Sepsis (jeweils 3 [3,1%] Patienten) (

Tabelle 4-73).

Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren im Allgemeinen vergleichbar zwischen dem Studienarm mit Zanubrutinib und dem Studienarm mit Ibrutinib. Für 15 (14,9%) Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib wurde eine schwerwiegenden Infektionen berichtet, verglichen mit 19 (19,4%) Patienten im Studienarm mit Ibrutinib . Für einen Patienten (1,0 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib wurde als schwerwiegende Nebenwirkung eine Pneumonie berichtet, im Vergleich zu 9 (9,2 %) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Für acht (7,9 %) Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib wurde eine schwerwiegende Erkrankung des Blut- und Lymphsystems berichtet, im Vergleich zu 2 (2,0%) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Neutropenie oder febrile Neutropenie wurden jeweils bei 3 (3,0%) der mit Zanubrutinib behandelten Patienten berichtet, im Vergleich zu keinem Ereignis bei Patienten, welche Ibrutinib erhalten hatten.

Bei allen mit Zanubrutinib behandelten Patienten war das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 vergleichbar. Die Rate an Pneumonien war häufiger in Kohorte 2 als in Kohorte 1 (10,7% versus 1,0%).

Tabelle 4-76: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.7, Tabelle 14.3.1.2.11.1 und Tabelle 53

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Mortalität [n (%)]	7 (7,1)	6 (5,9)
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	2 (2,0) ^a	1 (1,0)
Todesursache unbekannt	2 (2,0) ^b	1 (1,0)
Andere Todesursache ^c	3 (3,1)	4 (4,0)
Deskriptive Darstellung der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge pro Patient		
ID: 3101003 (Tod mit unbekannter Ursache)	Anamnese von Bluthochdruck, benigner Prostatahyperplasie, Depression, Neutropenie, Thrombozytopenie	
ID: 3106015 (Bakterielle Sepsis)	UEs von Pneumonie, septischem Schock; Anamnese von Bluthochdruck, Myokardischämie, Vorhofflimmern	
ID: 3108006 (Kardiomegalie)		Anamnese von Bluthochdruck, mehrfacher Plasmapherese, Herzklappen- und ischämischer Herzerkrankung. Hatte bei Krankheitsverlauf erneut eine Plasmapherese begonnen und kollabierte nach Verlassen des Krankenhauses nach Plasmapherese
ID: 3374004 (akutes Herzversagen)	Anamnese von zerebrovaskulärem Anfall, transitorischer ischämischer Attacke, Tachykardie. Herzinsuffizienz, die auf eine kardiale Amyloidose im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression zurückzuführen ist. Bortezomib wurde vor dem Tod begonnen.	
ID: 3802006 (Sepsis)	UEs von Pneumonie, Harnwegsinfektion; Anamnese von Bluthochdruck, Herzgeräusch	
<p>a: Enthält 2 unerwünschte Ereignisse nicht, die zum Tod führten (PT: Akutes Herzversagen), diese wurden stattdessen zum Tod wegen Krankheitsprogression zugeordnet und wurden somit in der Tabelle zu „Andere Todesursache“ gezählt.</p> <p>b: Enthält 1 ungeklärten Todesfall aufgrund eines unerwünschten Ereignis mit unbekannter Ursache (Patient 3101003)</p> <p>c: „Andere Todesursache“ beinhaltet Tode wegen Krankheitsprogression und einen Tod auf Grund einer ambulant erworbenen Pneumonie in dem Studienarm mit Zanubrutinib.</p> <p>Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i>; N: Patienten in der Analyse-Population</p>		

Tabelle 4-77: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.2.4

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	4 (4,1)	1 (1,0)
Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-78: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.11.2

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
	Zanubrutinib (N = 101)
Mortalität [n (%)]	3 (10,7)
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	1 (3,6)
Todesursache unbekannt	0 (0,0)
Andere Todesursache ^c	2 (7,1)
Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Tabelle 4-79: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.9

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class ^a [n (%)]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (3,1)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (1,0)
Herzerkrankungen	1 (1,0)	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,0)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-80: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020:(BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.5.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class ^a [n (%)]		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,0)	1 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (3,1)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,1)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (1,0)
Herzerkrankungen	4 (4,1)	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,0)	1 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,0)	1 (1,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-81: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE nach SOC in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.10

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
	Zanubrutinib (N = 28)
System Organ Class ^a [n (%)]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]	1 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3,6)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Tabelle 4-82: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE in Kohorte 1, die bei mindestens ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.9

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE [n (%)]	9 (9,2)	4 (4,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]		
Neutropenie	0 (0,0)	1 (1,0)
Herzerkrankungen [n (%)]		
Kardiomegalie	0 (0,0)	1 (1,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]		
Subdural-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) [n (%)]		
Plasmazell-Myelom	0 (0,0)	1 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]		
Tod	1 (1,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen [n (%)]		
Arzneimittel-induzierte Leberschädigung	1 (1,0)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]		
Bakterielle Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (1,0)	0 (0,0)
Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]		
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (1,0)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-83: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE in Kohorte 1, die bei mindestens ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.5.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE [n (%)]	15 (15,3)	5 (5,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]		
Neutropenie	0 (0,0)	1 (1,0)
Hämolytische Anämie	1 (1,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen [n (%)]		
Kardiomegalie	0 (0,0)	1 (1,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	2 (2,0)	0 (0,0)
Perikardiales Hämorrhagie	1 (1,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]		
Subdural-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) [n (%)]		
Plasmazell-Myelom	0 (0,0)	1 (1,0)
Chronische myeloische Leukämie	1 (1,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]		
Tod	1 (1,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen [n (%)]		
Arzneimittel-induzierte Leberschädigung	1 (1,0)	1 (1,0)
Hepatitis	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]		
Bakterielle Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (1,0)	0 (0,0)
Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]		
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (1,0)	0 (0,0)
Pulmonale Fibrose	1 (1,0)	0 (0,0)
<p>a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i>; N: Patienten in der Analyse-Population</p>		

Tabelle 4-84: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE in Kohorte 2, die bei mindestens ≥ 1 % der Patienten in Studienarm C aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.10

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 28)
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE [n (%)]	2 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]	
Subdural-Blutung	1 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]	
Diarrhöe	1 (3,6)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Tabelle 4-85: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AEI) in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Kategorie/ Preferred Term ^a		
Patient mit einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse	81 (82,7)	86(85,1)
Anämie	10 (10,2)	12 (11,9)
Anämie	10 (10,2)	12 (11,9)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	15 (15,3)	2 (2,0)
Vorhofflimmern	14 (14,3)	2 (2,0)
Blutungen (einschließlich kleinerer Blutungen an Schleimhäuten und Haut) [n (%)]	58 (59,2)	49 (48,5)
Bluterguss	23 (23,5)	13 (12,9)
Epistaxis	19 (19,4)	13 (12,9)
Hämaturie	10 (10,2)	7 (6,9)
Petechien	3 (3,1)	7 (6,9)
Bindehautblutung	5 (5,1)	5 (5,0)
Hämatom	7 (7,1)	5 (5,0)
Angina bullosa haemorrhagica	0 (0,0)	3 (3,0)
Erhöhte Neigung zu Blutergüssen	5 (5,1)	3 (3,0)
Purpura	6 (6,1)	3 (3,0)
Rektale Blutung	1 (1,0)	3 (3,0)
Zahnfleischbluten	5 (5,1)	2 (2,0)
Blutung im Mund	0 (0,0)	2 (2,0)
Periorbitale Hämorrhagie	0 (0,0)	2 (2,0)
Ekchymose	4 (4,1)	1 (1,0)
Augenblutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Blutung der Augenlider	0 (0,0)	1 (1,0)
Magen-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Hämatospermie	2 (2,0)	1 (1,0)
Hämoptyse	1 (1,0)	1 (1,0)
Hämorrhagische Diathese	1 (1,0)	1 (1,0)
Hämothorax	0 (0,0)	1 (1,0)
Untere Magen-Darm-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Kategorie/ Preferred Term ^a		
Periorbitales Hämatom	0 (0,0)	1 (1,0)
Postoperative Blutung	1 (1,0)	1 (1,0)
Blutung der Haut	1 (1,0)	1 (1,0)
Spontane Hämatome	0 (0,0)	1 (1,0)
Subdurale Hämorrhagie	0 (0,0)	1 (1,0)
Traumatisches Hämatom	0 (0,0)	1 (1,0)
Tumor-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Blutung aus einer Wunde	0 (0,0)	1 (1,0)
Anale Hämorrhagie	1 (1,0)	0 (0,0)
Blutblase	1 (1,0)	0 (0,0)
Hämorrhagische Diarrhöe	1 (1,0)	0 (0,0)
Haematochezia	1 (1,0)	0 (0,0)
Hämorrhagie	1 (1,0)	0 (0,0)
Hämorrhagische Störung	1 (1,0)	0 (0,0)
Blutergüsse an der Infusionsstelle	1 (1,0)	0 (0,0)
Melaena	1 (1,0)	0 (0,0)
Orale Kontusion	1 (1,0)	0 (0,0)
Postoperative Hämatome	1 (1,0)	0 (0,0)
Postmenopausale Blutung	1 (1,0)	0 (0,0)
Netzhautblutung	4 (4,1)	0 (0,0)
Blutung an der Stomastelle	1 (1,0)	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	1 (1,0)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom	1 (1,0)	0 (0,0)
Bluterguss an der Gefäßeinstichstelle	1 (1,0)	0 (0,0)
Größere Blutung [n (%)]	9 (9,2)	6 (5,9)
Augenblutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Magen-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Hämothorax	0 (0,0)	1 (1,0)
Untere Magen-Darm-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Periorbitale Hämatome	0 (0,0)	1 (1,0)
Subdural-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Kategorie/ Preferred Term ^a		
Tumor-Blutung	0 (0,0)	1 (1,0)
Hämaturie	2 (2,0)	0 (0,0)
Hämorrhagische Störung	1 (1,0)	0 (0,0)
Meläna	1 (1,0)	0 (0,0)
Postoperative Blutung	1 (1,0)	0 (0,0)
Netzhaut-Blutung	2 (2,0)	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	1 (1,0)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom	1 (1,0)	0 (0,0)
Bluthochdruck	17 (17,3)	11 (10,9)
Bluthochdruck	16 (16,3)	11 (10,9)
Erhöhter Blutdruck	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektionen	66 (67,3)	67 (66,3)
Infektion der oberen Atemwege	28 (28,6)	24 (23,8)
Nasopharyngitis	7 (7,1)	11 (10,9)
Harnwegsinfektion	10 (10,2)	10 (9,9)
Infektion der unteren Atemwege	9 (9,2)	8 (7,9)
Infektion der Atemwege	2 (2,0)	6 (5,9)
Influenza	1 (1,0)	5 (5,0)
Rhinitis	4 (4,1)	5 (5,0)
Nasennebenhöhlenentzündung	7 (7,1)	5 (5,0)
Zellulitis	6 (6,1)	4 (4,0)
Herpes zoster (Gürtelrose)	1 (1,0)	4 (4,0)
Bronchitis	4 (4,1)	2 (2,0)
Follikulitis	2 (2,0)	2 (2,0)
Pilzinfektion der Haut	1 (1,0)	2 (2,0)
Gastroenteritis	5 (5,1)	2 (2,0)
Reaktivierung von Hepatitis B	0 (0,0)	2 (2,0)
Pneumonie	12 (12,2)	2 (2,0)
Sepsis	3 (3,1)	2 (2,0)
Infektion der Haut	4 (4,1)	2 (2,0)
Zahninfektion	2 (2,0)	2 (2,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (2,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Kategorie/ Preferred Term ^a		
Arthritis bakteriell	0 (0,0)	1 (1,0)
Bindehautentzündung	6 (6,1)	1 (1,0)
Infektion mit dem Corona-Virus	0 (0,0)	1 (1,0)
Kryptokokken-Fungämie	0 (0,0)	1 (1,0)
Infektiöse Diarrhöe	0 (0,0)	1 (1,0)
Divertikulitis	0 (0,0)	1 (1,0)
Ohrenentzündung	3 (3,1)	1 (1,0)
Bakterielle Endokarditis	0 (0,0)	1 (1,0)
Escherichia-Bakteriämie	0 (0,0)	1 (1,0)
Escherichia sepsis	0 (0,0)	1 (1,0)
Augeninfektion	1 (1,0)	1 (1,0)
Gastroenteritis Rotavirus	0 (0,0)	1 (1,0)
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	1 (1,0)
Herpes genitalis	2 (2,0)	1 (1,0)
Zahnfleischabszess	0 (0,0)	1 (1,0)
Zahnfleischentzündung	1 (1,0)	1 (1,0)
Herpes-Virus-Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)
Hordeolum	0 (0,0)	1 (1,0)
Impetigo	0 (0,0)	1 (1,0)
Örtliche Infektion	7 (7,1)	1 (1,0)
Infektion der Lunge	1 (1,0)	1 (1,0)
Neutropenische Sepsis	0 (0,0)	1 (1,0)
Orale Candidose	1 (1,0)	1 (1,0)
Oraler Herpes	5 (5,1)	1 (1,0)
Orale Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)
Osteomyelitis	0 (0,0)	1 (1,0)
Paronychien	3 (3,1)	1 (1,0)
Parvovirus-Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)
Pharyngitis	1 (1,0)	1 (1,0)
Postoperative Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)
Lungentuberkulose	0 (0,0)	1 (1,0)
Infektion der Atemwege durch Viren	0 (0,0)	1 (1,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Kategorie/ Preferred Term ^a		
Rhinovirus-Infektion	1 (1,0)	1 (1,0)
Weichteilinfektion	1 (1,0)	1 (1,0)
Streptokokken-Bakteriämie	1 (1,0)	1 (1,0)
Streptokokken-Endokarditis	0 (0,0)	1 (1,0)
Streptokokken-Sepsis	1 (1,0)	1 (1,0)
Pilzinfektion der Zunge	0 (0,0)	1 (1,0)
Zahnabszess	0 (0,0)	1 (1,0)
Bakterielle Harnwegsinfektion	0 (0,0)	1 (1,0)
Anale Candidose	1 (1,0)	0 (0,0)
Anale Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Bakterielle Diarrhöe	1 (1,0)	0 (0,0)
Bakterielle Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Clostridium difficile-Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Hornhautabszess	1 (1,0)	0 (0,0)
Blasenentzündung	1 (1,0)	0 (0,0)
Dermatitis infiziert	1 (1,0)	0 (0,0)
Gerätebedingte Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Bakterielle Augeninfektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Furunkel	3 (3,1)	0 (0,0)
Gastrointestinale Infektion	2 (2,0)	0 (0,0)
Infizierte Bisswunde	1 (1,0)	0 (0,0)
Infiziertes Hautgeschwür	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektiöser Pleuraerguss	1 (1,0)	0 (0,0)
Laryngitis	3 (3,1)	0 (0,0)
Nagelinfektion	3 (3,1)	0 (0,0)
Herpes nasalis	1 (1,0)	0 (0,0)
Ösophagus-Candidose	2 (2,0)	0 (0,0)
Onychomykose	3 (3,1)	0 (0,0)
Periorbitale Zellulitis	1 (1,0)	0 (0,0)
Pneumonie viral	1 (1,0)	0 (0,0)
Postoperative Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Pustulöser Ausschlag	1 (1,0)	0 (0,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Kategorie/ Preferred Term ^a		
Infektion mit dem Respiratory-Syncytial-Virus	1 (1,0)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (1,0)	0 (0,0)
Staphylokokken-Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Subkutaner Abszess	1 (1,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion durch Enterokokken	1 (1,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion mit Pilzen	1 (1,0)	0 (0,0)
Urosepsis	1 (1,0)	0 (0,0)
Varizella-Zoster-Virus-Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)
Infektion der Wunde	1 (1,0)	0 (0,0)
Wundinfektion mit Staphylokokken	1 (1,0)	0 (0,0)
Opportunistische Infektionen	2 (2,0)	1 (1,0)
Kryptokokken-Fungämie	0 (0,0)	1 (1,0)
Anale Candidose	1 (1,0)	0 (0,0)
Ösophagus-Candidose	2 (2,0)	0 (0,0)
Neutropenie	13 (13,3)	30 (29,7)
Neutropenie	12 (12,2)	25 (24,8)
Neutrophilenzahl verringert	2 (2,0)	5 (5,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	4 (4,0)
Neutropenische Sepsis	0 (0,0)	1 (1,0)
Zweite primäre Malignome	11 (11,2)	12 (11,9)
Basalzellkarzinom	2 (2,0)	4 (4,0)
Plattenepithelkarzinom der Haut	4 (4,1)	2 (2,0)
Morbus Bowen	1 (1,0)	1 (1,0)
Chronische myelomonozytäre Leukämie	0 (0,0)	1 (1,0)
Metastasierendes kolorektales Karzinom	0 (0,0)	1 (1,0)
Adenokarzinom des Endometriums	0 (0,0)	1 (1,0)
Bösartiges Lungenneoplasma	0 (0,0)	1 (1,0)
Malignes Melanom	0 (0,0)	1 (1,0)
Malignes Melanom Stadium I	0 (0,0)	1 (1,0)
Plasmazell-Myelom	0 (0,0)	1 (1,0)
Hautkrebs	2 (2,0)	1 (1,0)
Übergangszellkarzinom der Blase	2 (2,0)	0 (0,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Kategorie/ Preferred Term ^a		
Chronische myeloische Leukämie	1 (1,0)	0 (0,0)
Hautkrebs	9 (9,2)	8 (7,9)
Basalzellkarzinom	2 (2,0)	4 (4,0)
Plattenepithelkarzinom der Haut	4 (4,1)	2 (2,0)
Morbus Bowen	1 (1,0)	1 (1,0)
Malignes Melanom	0 (0,0)	1 (1,0)
Malignes Melanom Stadium I	0 (0,0)	1 (1,0)
Hautkrebs	2 (2,0)	1 (1,0)
Thrombozytopenie	12 (12,2)	10 (9,9)
Thrombozytopenie	10 (10,2)	10 (9,9)
Thrombozytenzahl verringert	2 (2,0)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-86: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Unterschiede in den Studienarmen in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.12.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Vorhofflimmern [n (%)]	14 (14,3)	2 (2,0)
95 % KI	(8,0; 22,8)	(0,2; 7,0)
Einseitiger p-Wert	0,0008	
Bluterguss [n (%)]	23 (23,5)	13 (12,9)
95 % KI	(15,5; 33,1)	(7,0; 21,0)
Einseitiger p-Wert	0,0300	
Netzhaut-Blutung [n (%)]	4(4,1)	0 (0,0)
95 % KI	(1,1; 10,1)	(0,0; 3,6)
Einseitiger p-Wert	0,0219	
Pneumonie [n (%)]	12 (12,2)	2 (2,0)
95 % KI	(6,5; 20,4)	(0,2; 7,0)
Einseitiger p-Wert	0,0023	
Konjunktivitis [n (%)]	6(6,1)	1 (1,0)
95 % KI	(2,3; 12,9)	(0,0; 5,4)
Einseitiger p-Wert	0,0300	
Lokale Infektion [n (%)]	7 (7,1)	1 (1,0)
95 % KI	(2,9; 14,2)	(0,0; 5,4)
Einseitiger p-Wert	0,0158	
Furunkel [n (%)]	3 (3,1)	0 (0,0)
95 % KI	(0,6; 8,7)	(0,0; 3,6)
Einseitiger p-Wert	0,0446	
Laryngitis [n (%)]	3 (3,1)	0 (0,0)
95 % KI	(0,6; 8,7)	(0,0; 3,6)
Einseitiger p-Wert	0,0446	
Nagelinfektion [n (%)]	3 (3,1)	0 (0,0)
95 % KI	(0,6; 8,7)	(0,0; 3,6)
Einseitiger p-Wert	0,0446	
Onychomykose [n (%)]	3 (3,1)	0 (0,0)
95 % KI	(0,6; 8,7)	(0,0; 3,6)
Einseitiger p-Wert	0,0446	

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten Preferred Term (PT) und eine Kategorie werden nur einmal für jeden PT bzw. jede Kategorie gezählt.
Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; N: Patienten in der Analyse-Population

In Kohorte 1 wurde für alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ein 1-seitiger Test auf eine geringere Inzidenz bei Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib durchgeführt. In

Tabelle 4-86 sind alle Erhebungen angezeigt welche einen p-Wert (einseitig) $< 0,05$ aufzeigen. Besonders hervorzuheben ist die signifikant geringere Rate von zwei unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in dem Studienarm mit Zanubrutinib im Vergleich zum Studienarm mit Ibrutinib: Die p-Werte (einseitig) waren $< 0,001$ für die Raten von Vorhofflimmern und $< 0,003$ für die Raten von Pneumonie. In dem Studienarm mit Zanubrutinib traten im Vergleich zu dem Studienarm mit Ibrutinib signifikant häufiger Neutropenien auf.

Vorhofflimmern/ Vorhofflattern

Ein höherer Anteil der mit Ibrutinib behandelten Patienten hatte unerwünschte Ereignisse von Vorhofflimmern/ Vorhofflattern im Vergleich zu Zanubrutinib. In Kohorte 1 hatten 15 (15,3%) Patienten Vorhofflimmern und -flattern aller Grade (14 [14,3%] Vorhofflimmern, 2 [2,0%] Vorhofflattern) in dem Studienarm mit Ibrutinib, aber nur 2 (2,0%) Patienten hatten Vorhofflimmern in dem Studienarm mit Zanubrutinib (Tabelle 4-87).

Keines der Vorhofflimmern-/ Vorhofflattern -Ereignisse führte zum Tod. Vier (4,1%) der mit Ibrutinib behandelten Patienten hatten Vorhofflimmern/ Vorhofflattern des Grades 3 oder höher, verglichen mit keinem Patienten in dem Studienarm mit Zanubrutinib, drei (3,1%) dieser 4 mit Ibrutinib behandelten Patienten hatten ein schwerwiegendes Vorhofflimmern

Kein Patient brach die Studienbehandlung aufgrund von Vorhofflimmern/ Vorhofflattern ab. Bei zwei (2,0%) Patienten im Studienarm mit Ibrutinib wurde die Studiendosis auf Grund des unerwünschten Ereignisses reduziert, im Vergleich zu keinem Patienten in dem Studienarm mit Zanubrutinib. Zwölf von 15 mit Ibrutinib behandelten Patienten und beide mit Zanubrutinib behandelten Patienten erhielten eine Behandlung für ihr Vorhofflimmern/ Vorhofflattern.

14 von 15 mit Ibrutinib behandelten Patienten und 1 von 2 mit Zanubrutinib behandelten Patienten hatten Vorhofflimmern/ Vorhofflattern, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurden.

Tabelle 4-87: Vorhofflimmern/ Vorhofflattern nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1 und Tabelle 14.3.1.2.8.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Gesamtrate Vorhofflimmern/ Vorhofflattern [n (%)]	15 (15,3)	2 (2,0)
Vorhofflimmern [n (%)]	14 (14,3)	2 (2,0)
Vorhofflattern [n (%)]	2 (2,0)	0 (0,0)
Gesamtrate Vorhofflimmern/ Vorhofflattern Grad ≥ 3 [n (%)]	4 (4,1)	0 (0,0)
Vorhofflimmern Grad ≥ 3 [n (%)]	3 (3,1)	0 (0,0)
Vorhofflattern Grad ≥ 3 [n (%)]	1 (1,0)	0 (0,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten Preferred Term (PT) und eine Kategorie werden nur einmal für jeden PT bzw. jede Kategorie gezählt.
Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; N: Patienten in der Analyse-Population

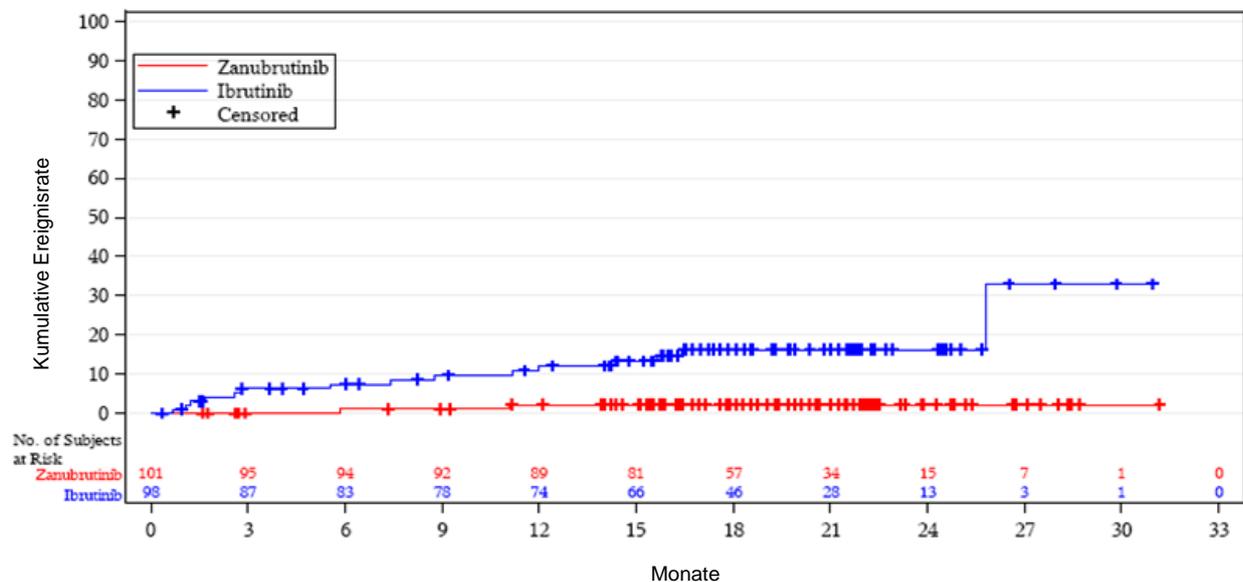


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.99.60.2

Infektionen (inklusive Pneumonie)

In Kohorte 1 gehörten Infektionen zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die in beiden Studienarmen berichtet wurden, und hatten eine ähnliche Häufigkeit in den beiden Studienarmen (66 [67,3 %] Patienten in dem Studienarm mit Ibrutinib und 67 [66,3 %] Patienten in dem Studienarm mit Zanubrutinib). Bei den meisten dieser Infektionen handelte es sich um Schleimhautinfektionen, die den Sinopulmonaltrakt (d. h. Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Infektion der unteren Atemwege, Infektion der Atemwege) und die Harnwege betrafen (Harnwegsinfektion). Pneumonie (12,2 % versus 2,0 %), lokale Infektionen (7,1 % versus 1,0 %), Bindehautentzündung (6,1 % versus 1,0 %) und oraler Herpes (5,1 % versus 1,0 %) traten in dem Studienarm mit Ibrutinib häufiger auf als in dem Studienarm mit Zanubrutinib. Influenza wurde häufiger in bei Patienten in einer Behandlung mit Zanubrutinib (5,0 %) als in einer Behandlung mit Ibrutinib (1,0 %) gemeldet. In der Altersgruppe ≥ 75 Jahre war die Inzidenz von Infektionen im Studienarm mit Ibrutinib (21/25 [84,0%]) höher als im Studienarm mit Zanubrutinib (21/36 [58,3%]).

Infektionen des Grades 5 wurden bei 2 (2,0%) mit Ibrutinib behandelten Patienten berichtet. Todesfälle in dem Studienarm mit Ibrutinib resultierten aus Sepsis/bakterieller Sepsis. In der Zanubrutinib-Behandlungsgruppe wurden keine tödlichen Infektionen berichtet. Neunzehn (19,4%) Patienten im im Studienarm mit Ibrutinib und 18 (17,8%) Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib berichteten über ≥ 1 Infektion des Grades 3 oder höher, wobei Pneumonie die am häufigsten berichtete Infektion des Grades 3 war (Ibrutinib 7,1 % versus Zanubrutinib 1,0 %). Die Rate schwerer Infektionen war zwischen den Studienarmen ähnlich (19 [19,4%] Patienten im Studienarm mit Ibrutinib und 15 [14,9%] Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib). Die Häufigkeit der Infektionen war zwischen den Studienarmen vergleichbar trotz der höheren Häufigkeit von Neutropenien, die unter der Behandlung mit Zanubrutinib berichtet wurden. Pneumonie war die häufigste schwere Infektion (Ibrutinib 9,2 % versus Zanubrutinib 1,0%).

Drei (3,1%) Patienten im Studienarm mit Ibrutinib hatten Infektionen, die zu einem Abbruch der Studie führten, verglichen mit keinem infektionsbedingeten Studienabbruch in dem Studienarm mit Zanubrutinib. Bei zwei (2,0 %) Patienten in jedem Studienarm wurde die Dosis aufgrund einer Infektion reduziert. 59 von 66 mit Ibrutinib behandelten Patienten und 54 von 67 mit Zanubrutinib behandelten Patienten erhielten eine Therapie für ihre Infektion. Zum Stichtag des vorliegenden Datenschnitts waren die Infektionsereignisse bei 63 von 66 mit Ibrutinib behandelten Patienten (57 mit und 22 ohne Behandlung) und 65 von 67 mit Zanubrutinib behandelten Patienten (52 mit und 35 ohne Behandlung) abgeklungen.

30 von 66 Patienten mit Infektionsereignissen im Behandlungsarm mit Ibrutinib und 25 von 67 Patienten mit Infektionsereignissen im Behandlungsarm mit Zanubrutinib wurden vom Prüfarzt als Therapiebedingt angesehen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Infektionsereignisses betrug 113,5 Tage (Bereich: 5 bis 561 Tage) im Studienarm mit Ibrutinib und 112,0 Tage (Bereich: 5 bis 644 Tage) im Studienarm mit Zanubrutinib. In beiden Studienarmen trat das höchste Risiko für Infektionsereignisse pro Monat (monatliche Hazardraten) in den ersten 3 bis 6 Monaten der Behandlung auf. Das Risiko, im Laufe der Zeit

eine Pneumonie zu entwickeln, war geringer bei Patienten in einer Behandlung mit Zanubrutinib als bei den mit Ibrutinib behandelten Patienten.

Opportunistische Infektionen waren selten: bei 2 (2,0 %) Patienten in dem Studienarm mit Ibrutinib und 1 (1,0 %) Patient im Studienarm mit Zanubrutinib wurden opportunistische Infektionen berichtet. Die ösophageale Candidiasis war die einzige opportunistische Infektion, die bei > 1 Patient (2 Patienten im dem Studienarm mit Ibrutinib) auftrat. Es trat eine opportunistische Infektion (Kryptokokken-Fungämie bei einem Patient unter Behandlung mit Zanubrutinib) Grad 3 oder höher auf. Die opportunistischen Ereignisse traten an den Tagen 228 und 449 im Studienarm unter Ibrutinib und an Tag 459 im Studienarm unter Zanubrutinib auf.

Bei den mit Zanubrutinib behandelten Patienten war die Rate von Infektionen aller Grade in Kohorte 2 etwas höher (21 [75,0%] Patienten) im Vergleich zu Kohorte 1 (67 [66,3%] Patienten), wobei die relativ kleine Patientenzahl der Kohorte 2 zu beachten ist.

Tabelle 4-88: Infektionen (inklusive Pneumonie) nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1 und Tabelle 14.3.1.2.8.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Preferred Term ^a		
Gesamtrate Infektionen [n (%)]	66 (67,3)	67 (66,3)
Pneumonie [n (%)]	12 (12,2)	2 (2,0)
Gesamtrate Infektionen Grad ≥ 3 [n (%)]	19 (19,4)	18 (17,8)
Pneumonie Grad ≥ 3 [n (%)]	7 (7,1)	1 (1,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten *Preferred Term* (PT) und eine Kategorie werden nur einmal für jeden PT bzw. jede Kategorie gezählt.
Abkürzungen: SAS: *Safety Analysis Set*; N: Patienten in der Analyse-Population

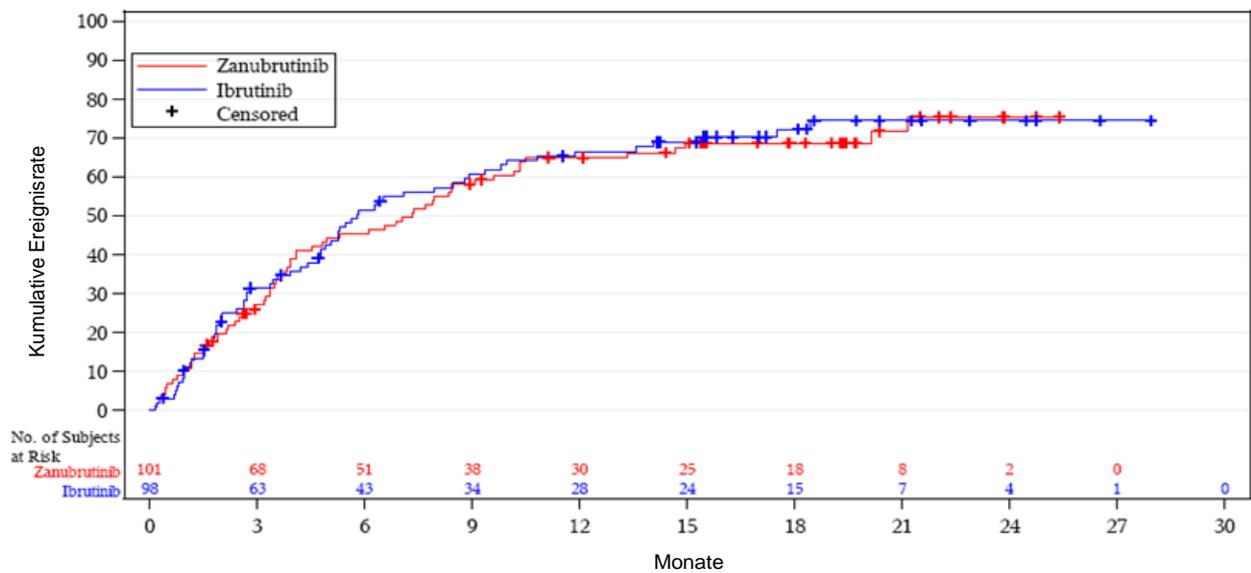


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten von Infektionen (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020):
Abbildung 14.2.1.99.60.6

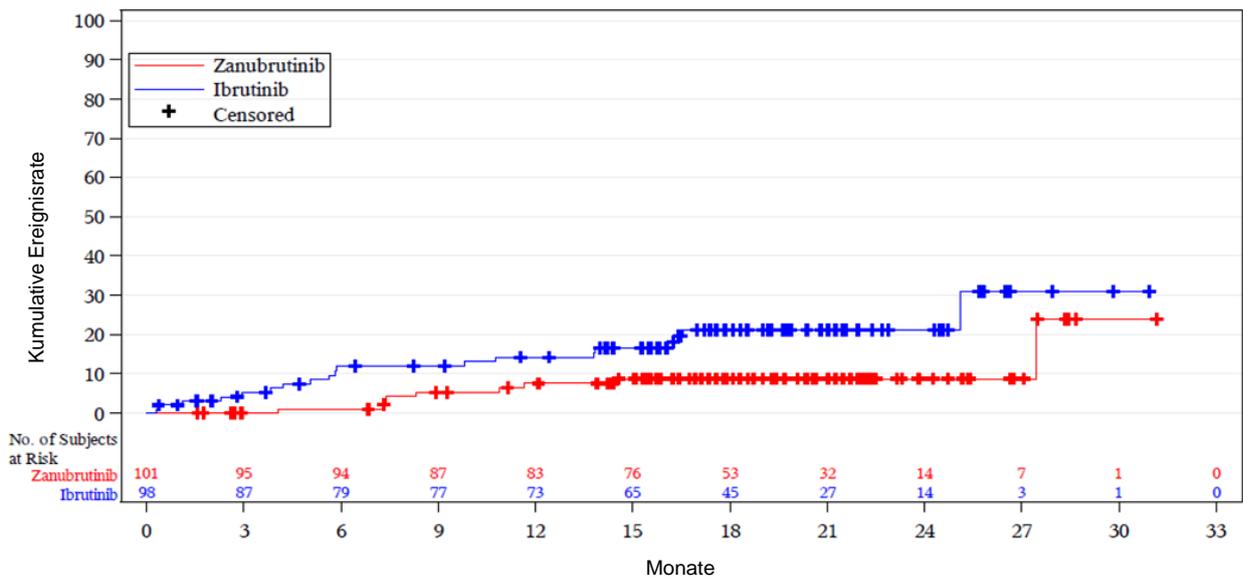


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020):
Abbildung 14.2.1.99.60.13

Neutropenie

Im Studienarm mit Zanubrutinib wurde eine höhere Rate an Neutropenie im Vergleich zu dem Studienarm mit Ibrutinib berichtet. In Kohorte 1 wurde eine Neutropenie bei 13 (13,3%) Patienten im Studienarm mit Ibrutinib und bei 30 (29,7%) Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib berichtet. Trotz der höheren Rate an Neutropenien, die unter der Behandlung mit Zanubrutinib berichtet wurden, war die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen zwischen den Studienarmen mit Zanubrutinib und Ibrutinib ähnlich (19 [19,4 %] Patienten im Studienarm mit Ibrutinib und 15 [14,9%] Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib).

Keines der Neutropenie-Ereignisse führte zum Tod. Bei sechs Patienten (5,9%) wurden schwerwiegende Ereignisse einer Neutropenie im Studienarm mit Zanubrutinib im Vergleich zu keinem im Studienarm mit Ibrutinib berichtet.

Bei acht (8,2 %) mit Ibrutinib behandelten Patienten und 20 (19,8 %) mit Zanubrutinib behandelten Patienten wurde eine Neutropenie vom Grad 3 oder höher als unerwünschtes Ereignis berichtet. Von diesen Patienten hatten drei in jedem Studienarm eine Neutropenie oder Panzytopenie. Drei (37,5%) Patienten im Studienarm mit Ibrutinib und sieben (35,0%) Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib mit Neutropenie Grad 3 oder höher hatten eine absolute Neutrophilenzahl von $\leq 1,5 \times 10^9/L$ bei Screening/Baseline. Alle acht Patienten im Studienarm mit Ibrutinib und 18 (90,0%) Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib waren im rezidivierten/refraktären Stadium. Zwei Patienten (25,0%) mit Neutropenie Grad 3 oder höher im Studienarm mit Ibrutinib befanden sich bei Studienbeginn in der Hochrisikogruppe/Prognosegruppe, verglichen mit zehn (50,0%) im Studienarm mit Zanubrutinib. Die mediane Latenzzeit betrug 86,0 Tage in dem Studienarm mit Ibrutinib gegenüber 93,0 Tagen im Studienarm mit Zanubrutinib für die Patienten, für welche eine Neutropenie des Grades 3 oder höher berichtet wurde. Bei zwei der acht (25,0%) Patienten in einer Behandlung mit Ibrutinib wurde über Infektionen, die nach Auftreten einer Neutropenie des Grades 3 oder höher begannen, berichtet. Ein Ereignis im Studienarm mit Zanubrutinib wurde als schwerwiegend gemeldet.

Ein Patient (1,0%) im Studienarm mit Zanubrutinib brach die Studienbehandlung aufgrund von Neutropenie ab, im Vergleich zu keinem im Studienarm mit Ibrutinib. Dosisreduktionen traten bei zwei (2,0%) Patienten im Studienarm mit Ibrutinib und bei vier (4,0%) Patienten in dem Studienarm mit Zanubrutinib auf.

Zum Stichtag des Datenschnitts waren die Neutropenie-Ereignisse bei 29 der 30 mit Zanubrutinib behandelten Patienten und allen mit Ibrutinib behandelten Patienten abgeklungen.

Bei 26 der 30 Patienten mit Neutropenie im Zanubrutinib Arm und 12 der 13 Patienten mit Neutropenie im Ibrutinib Arm traten Neutropenie-Ereignisse auf, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurden.

Bei Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib trat das höchste Risiko für Neutropenie pro Monat (monatliche Hazardrate) in den ersten 3 Monaten auf, während die Patienten im

Studienarm mit Ibrutinib die höchste Rate in den Monaten 3 bis 6 aufwiesen. Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis einer Neutropenie (alle Grade) betrug 120,0 Tage (Bereich: 8 bis 610 Tage) im Studienarm mit Ibrutinib und 133,0 Tage (Bereich: 1 bis 644 Tage) im Studienarm mit Zanubrutinib. Die kumulative Ereignisrate nach 24 Monaten (95 % KI) betrug 16 % (9 %, 27 %) für den Studienarm mit Ibrutinib und 36 % (25 %, 48 %) für den Studienarm mit Zanubrutinib. Das Risiko, im Laufe der Zeit eine Neutropenie zu entwickeln, war in dem Studienarm mit Zanubrutinib höher. Das Gesamtrisiko für eine Infektion im Laufe der Zeit war in den Studienarmen mit Zanubrutinib und Ibrutinib vergleichbar.

Bei den mit Zanubrutinib behandelten Patienten war die Neutropenierate in Kohorte 1 höher (30 [29,7%] Patienten) im Vergleich zu Kohorte 2 (5 [17,9%] Patienten).

Tabelle 4-89: Neutropenie nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1 und Tabelle 14.3.1.2.8.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Preferred Term ^a		
Gesamtrate Neutropenie [n (%)]	13 (13,3)	30 (29,7)
Neutropenie [n (%)]	12 (12,2)	25 (24,8)
Neutrophilenzahl verringert [n (%)]	2 (2,0)	5 (5,0)
Febrile Neutropenie [n (%)]	0 (0,0)	4 (4,0)
Neutropenische Sepsis [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,0)
Gesamtrate Neutropenie Grad ≥ 3 [n (%)]	8 (8,2)	20 (19,8)
Neutropenie Grad ≥ 3 [n (%)]	8 (8,2)	16 (15,8)
Neutrophilenzahl verringert Grad ≥ 3 [n (%)]	0 (0,0)	4 (4,0)
Febrile Neutropenie Grad ≥ 3 [n (%)]	1 (1,0)	4 (4,0)
Neutropenische Sepsis Grad ≥ 3 [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine Kategorie werden nur einmal für jeden PT bzw. jede Kategorie gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

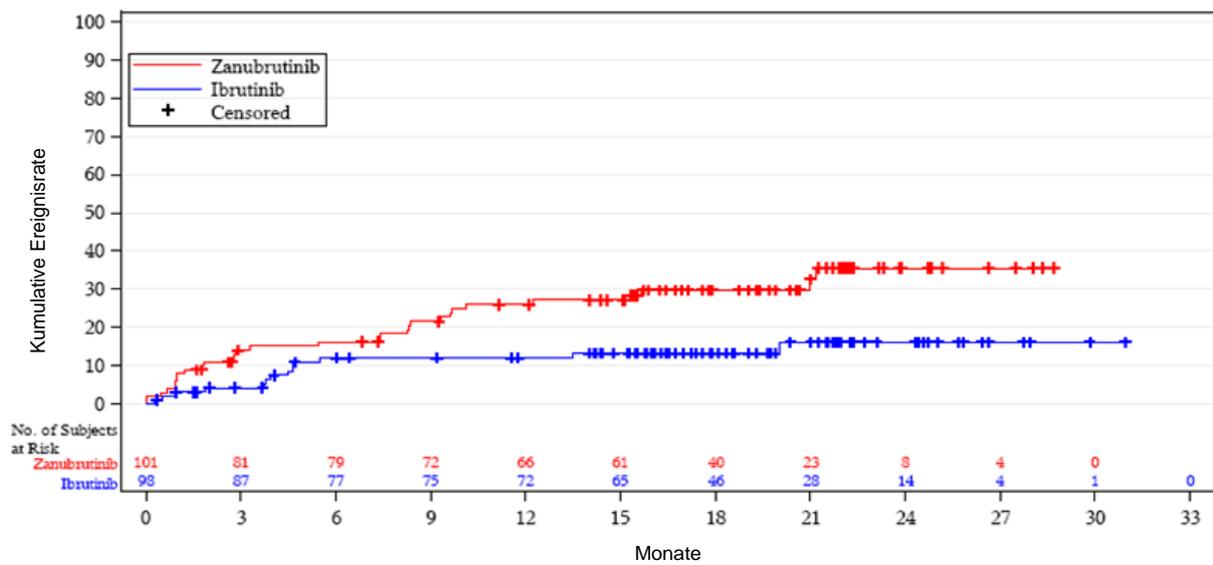


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten von Neutropenie (Kohorte 1) (SAS-Population), basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020):
Abbildung 14.2.1.99.60

Tabelle 90: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) Kategorien in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.6.1.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
Patient mit einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse	83 (84,7)	90 (89,1)
Anämie [n (%)]	15 (15,3)	13 (12,9)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern [n (%)]	18 (18,4)	5 (5,0)
Blutungen [n (%)]	59 (60,2)	56 (55,4)
Schwere Blutungen	10 (10,2)	7 (6,9)
Bluthochdruck	22 (22,4)	14 (13,9)
Infektionen	74 (75,5)	75 (74,3)
Opportunistische Infektionen	3 (3,1)	2 (2,0)
Neutropenie	16 (16,3)	33 (32,7)
Zweite primäre Malignome	14 (14,3)	15 (14,9)
Hautkrebse	11 (11,2)	11 (10,9)
Thrombozytopenie	14 (14,3)	15 (14,9)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population		

Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) Kategorien in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: (BeiGene, 2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
Kategorie/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 28)
Patient mit einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse [n (%)]	23 (82,1)
Anämie [n (%)]	6 (21,4)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern [n (%)]	1 (3,6)
Blutungen [n (%)]	11 (39,3)
Schwere Blutungen [n (%)]	2 (7,1)
Bluthochdruck [n (%)]	3 (10,7)
Infektionen [n (%)]	21 (75,0)
Opportunistische Infektionen [n (%)]	0 (0,0)
Neutropenie [n (%)]	5 (17,9)
Zweite primäre Malignome [n (%)]	4 (14,3)
Hautkrebse [n (%)]	4 (14,3)
Thrombozytopenie [n (%)]	3 (10,7)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

Tabelle 4-92: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.7

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	81 (82,7)	86(85,1)
Grad 1	6 (6,1)	8 (7,9)
Grad 2	30 (30,6)	31 (30,7)
Grad 3	36 (36,7)	32 (31,7)
Grad 4	7 (7,1)	15 (14,9)
Grad 5	2 (2,0)	0 (0,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten *Preferred Term* (PT) und eine Kategorie werden nur einmal für jeden PT bzw. jede Kategorie gezählt.
Abkürzungen: SAS: *Safety Analysis Set*; N: Patienten in der Analyse-Population

Tabelle 4-93: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.7

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)	
	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)
System Organ Class/ Preferred Term ^a		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	83 (84,7)	90 (89,1)
Grad 1	5 (5,1)	7 (6,9)
Grad 2	26 (26,5)	28 (27,7)
Grad 3	41 (41,8)	37 (36,6)
Grad 4	9 (9,2)	18 (17,8)
Grad 5	2 (2,0)	0 (0,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten *Preferred Term* (PT) und eine Kategorie werden nur einmal für jeden PT bzw. jede Kategorie gezählt.
Abkürzungen: SAS: *Safety Analysis Set*; N: Patienten in der Analyse-Population

Tabelle 4-94: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad in Kohorte 2, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: (BeiGene, 2021c): Tabelle 2.7.4.2.6.8

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88-Wildtyp)
System Organ Class/ Preferred Term ^a	Zanubrutinib (N = 101)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	23 (82,1)
Grad 1	0 (0,0)
Grad 2	7 (25,0)
Grad 3	12 (42,9)
Grad 4	4 (14,3)
Grad 5	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine Kategorie werden nur einmal für jeden PT bzw. jede Kategorie gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population	

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- 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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die in Abschnitt 4.3.1.3 beschriebenen Endpunkte dargestellt. Subgruppenanalysen werden lediglich für die Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) dargestellt. Für Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Wildtyp) liegen keine Subgruppenanalysen vor. Für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ liegen ausschließlich Subgruppenanalysen für den prä-spezifizierten Datenschnitt vom 31.08.2019 vor. Für den nicht prä-spezifizierten Datenschnitt 31.08.2020 liegen für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen vor.

Die folgenden Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen sind im Rahmen der Subgruppenanalyse für die ASPEN Studie gemäß Dossiervorlage für die patientenrelevanten Endpunkte gefordert:

- Behandlungsstatus der Studienteilnehmer zur Baseline

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet.

Die Differenzierung des prä-spezifizierten Faktors Behandlungsstatus der Studienteilnehmer zur Baseline erfolgte nach den Kategorien Therapie naiv und rezidiert/refraktär.

Tabelle 4 -95 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die ASPEN Studie

Endpunkt Studie	Behandlungsstatus der Studienteilnehmer zur Baseline
Mortalität - Gesamtüberleben	
ASPEN: Kohorte 1	●
Morbidität – Progressionsfreies Überleben	
ASPEN: Kohorte 1	●
Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Therapie	
ASPEN: Kohorte 1	●
Morbidität – EORTC QLQ-C30	
ASPEN: Kohorte 1	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Allgemeiner Gesundheitszustand	
ASPEN: Kohorte 1	●
Sicherheit und Verträglichkeit	
ASPEN: Kohorte 1	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.	

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-96 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die ASPEN Studie

Endpunkt	Behandlungsstatus der Studienteilnehmer zur Baseline
Studie	
Mortalität – Gesamtüberleben	
ASPEN: Kohorte 1	k.A.
Morbidität – Progressionsfreies Überleben	
ASPEN: Kohorte 1	k.A.
Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Therapie	
ASPEN: Kohorte 1	k.A.
Morbidität – EORTC QLQ-C30	
ASPEN: Kohorte 1	k.A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Allgemeiner Gesundheitszustand	
ASPEN: Kohorte 1	k.A.
Sicherheit und Verträglichkeit	
ASPEN: Kohorte 1	k.A.
k.A.: keine Angabe.	

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben steht, wird auf eine Darstellung weiterer Subgruppenanalysen zu den Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsstadium, sowie Zentrums- und Ländereffekte verzichtet. Diese Subgruppenanalysen wurden in der ASPEN Studie lediglich für den primären Endpunkte a priori definiert. Bei dem primären Endpunkt „Ansprechen der Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation auf die Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zu dem Ansprechen auf einer Behandlung mit Ibrutinib bestimmt mittels der Very good partial response (VGPR)- und der complete response (CR)-Ansprechraten“ handelt es sich um keinen patientenrelevanten Endpunkt. Dementsprechend wird dieser Endpunkt nicht berichtet.

Des Weiteren zeigt der Forest-Plot zu den entsprechenden Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) keine signifikante Effektmodifikation für die untersuchten Faktoren. Es gilt die Annahme, dass dieser Effekt auch bei den weiteren Endpunkten nicht variiert. Dementsprechend wird auf eine Post-hoc Subgruppenanalyse und Analysen des Interaktionsterms für alle patientenrelevanten Endpunkte verzichtet.

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 Effektmofifikation 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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen - Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.18.1

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
Ereignis [n (%)]				
Tod	0 (0,0)	3 (15,8)	8 (9,9)	3 (3,6)
Überlebensrate bei, [% (95% KI)]				
12 Monaten	100,0 (NA; NA)	89,5 (64,1; 97,3)	92,5 (84,1; 96,6)	98,8 (91,6; 99,8)
18 Monaten	100,0 (NA; NA)	89,5 (64,1; 97,3)	91,3 (82,6; 95,7)	98,8 (91,6; 99,8)
24 Monaten	100,0 (NA; NA)	81,3 (51,3; 93,8)	88,8 (78,2; 94,4)	91,6 (73,5; 97,5)
Abkürzungen: ITT: <i>Intent-to-treat</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse für Mortalität - Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a), Tabelle 14.2.1.18.1

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
Ereignis [n (%)]				
Tod	0 (0.0)	3 (15.8)	9 (11.1)	6 (7.2)
Überlebensrate bei, [% (95% KI)]				
12 Monaten	100.0 (NE, NE)	89.5 (64.1, 97.3)	92.5 (84.1, 96.6)	98.8 (91.6, 99.8)
18 Monaten	100.0 (NE, NE)	89.5 (64.1, 97.3)	91.3 (82.6, 95.7)	98.8 (91.6, 99.8)
24 Monaten	100.0 (NE, NE)	83.9 (57.9, 94.5)	90.0 (81.0, 94.9)	92.3 (83.7, 96.5)
30 Monaten	100.0 (NE, NE)	83.9 (57.9, 94.5)	88.7 (79.3, 93.9)	92.3 (83.7, 96.5)
Abkürzungen: ITT: <i>Intent-to-treat</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

Die Studie ASPEN war nicht dafür ausgelegt statistisch signifikante Vorteile für eine der Studienmedikationen hinsichtlich des Endpunkts Mortalität in den Subgruppen zu zeigen. Dementsprechend können nur numerische Unterschiede beschrieben werden.

Die Subgruppenanalyse zur Messung des Gesamtüberlebens von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (Zanubrutinib oder Ibrutinib) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

In der Subgruppe der therapie-naiven Studienteilnehmer traten in dem Studienarm mit Zanubrutinib 3 Todesfälle auf, während in dem Studienarm mit Ibrutinib kein Todesfall auftrat. Acht Todesfälle traten im Ibrutinib-Arm in der Subgruppe der rezidiert/refraktären Studienteilnehmer auf, während im Zanubrutinib-Arm in dieser Subgruppe nur 3 Todesfälle auftraten.

In der kleineren Subgruppe der Therapie naiven Studienteilnehmer betragen die Überlebensraten nach 12 Monaten im Studienarm mit Zanubrutinib 89.5 % (95 % KI: 64,1 %; 97,3 %) und in dem Studienarm mit Ibrutinib 100 %. Nach 18 Monaten betragen die Überlebensraten 89.5 % (95 % KI: 64,1 %; 97,3 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 100% in dem Studienarm mit Ibrutinib. Nach 24 Monaten betragen die Überlebensraten 81,3 % (95 % KI: 51,3 %; 93,8 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 100 % in dem Studienarm mit Ibrutinib.

In der größeren Subgruppe der rezidiert/refraktären Studienteilnehmer betragen die Überlebensraten nach 12 Monaten im Studienarm mit Zanubrutinib 98,8 % (95 % KI: 91,6 %; 99,8 %) und in dem Studienarm mit Ibrutinib 92,5 % (95 % KI: 84,1 %; 96,6 %). Nach 18 Monaten betragen die Überlebensraten 98,8 % (95 % KI: 91,6 %; 99,8 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 91,3 % (95 % KI: 82,6 %; 95,7 %) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Nach 24 Monaten betragen die Überlebensraten 91,6 % (95 % KI: 73,5 %; 97,5 %) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 88,8 % (95 % KI: 78,2 %; 94,4 %) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn sind die Überlebensraten für die Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer im Studienarm mit Zanubrutinib höher als im Studienarm mit Ibrutinib. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant. Eine weitere Interpretation der Daten ist auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht angezeigt.

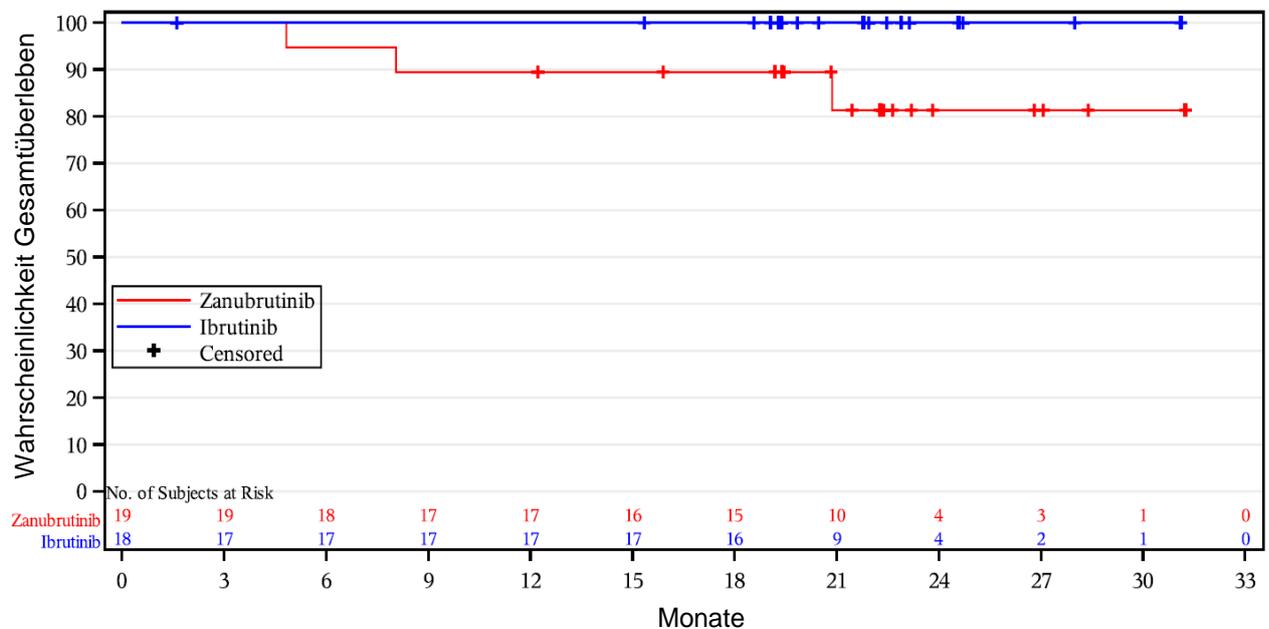


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppe der Therapie naiven Studienteilnehmer für Mortalität - Gesamtüberleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.5.4

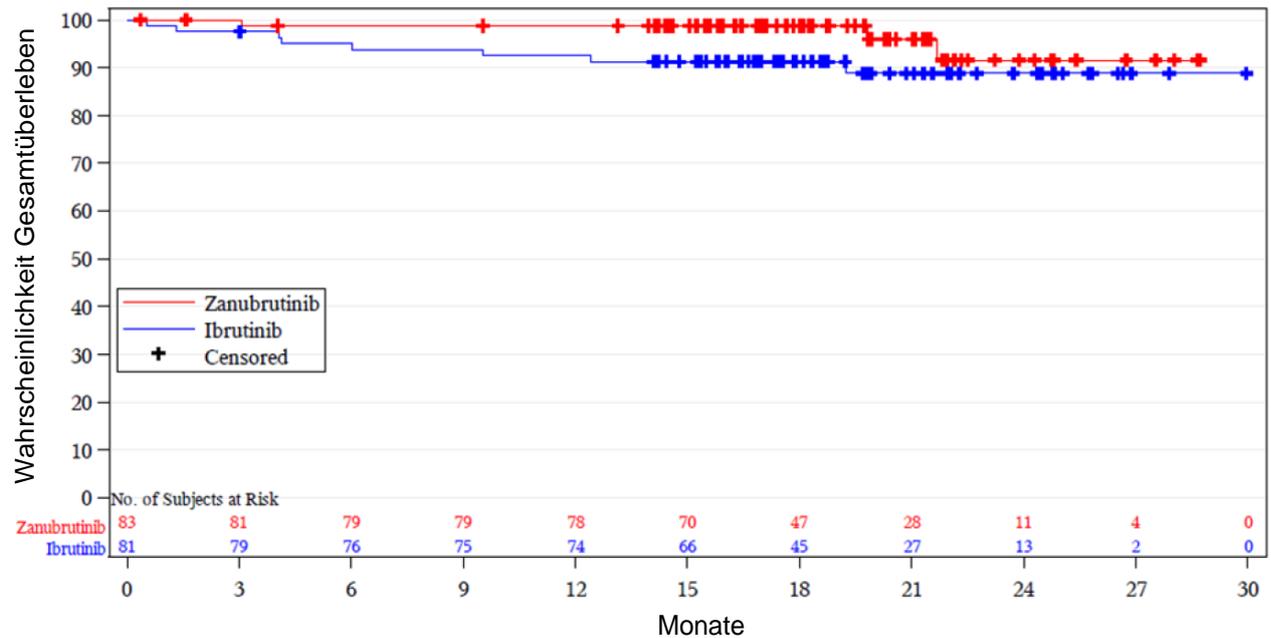


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer für Mortalität - Gesamtüberleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.5.1

Die Abbildung 4-19 und die Abbildung 4-20 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben für die ITT-Population in der Kohorte 1 für den Datenschnitt vom 31.08.2021.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen - Morbidität (Progressionsfreies Überleben) – RCT

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.6.1 und 14.2.1.8.1

Studie: ASPEN Population: ITT-Population Auswertung des unabhängigen Überprüfungsgremium (IRC)	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie naiv		Rezidiert/Refraktär	
Statistik	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
Progressionsfreies Überleben (in Monaten)				
Ereignis [n (%)]				
Tod	0 (0,0)	1 (5,3)	6 (7,4)	1 (1,2)
Progression der Erkrankung	1 (5,6)	4 (21,1)	9 (11,1)	9 (10,8)
Progressionsfreie Überlebensraten bei, [% (95% KI)]				
12 Monaten	93,8 (63,2; 99,1)	78,3 (51,9; 91,3)	85,9 (75,9; 91,9)	92,4 (83,8; 96,5)
18 Monaten	93,8 (63,2; 99,1)	78,3 (51,9; 91,3)	81,7 (71,1; 88,8)	85,9 (73,7; 92,7)
24 Monaten	93,8 (63,2; 99,1)	71,8 (44,6; 87,3)	78,8 (66,5; 87,0)	80,2 (61,8; 90,3)
Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse für Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2020: BeiGene (2021a)

Studie: ASPEN Population: ITT-Population Auswertung der Prüferärzte	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie naiv		Rezidiert/Refraktär	
Statistik	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
Progressionsfreies Überleben (in Monaten)				
Ereignis [n (%)]				
Tod	0 (0,0)	1 (5,3)	4 (4,9)	1 (1,2)
Progression der Erkrankung	1 (5,6)	3 (15,8)	16 (19,8)	11 (13,3)
Progressionsfreie Überlebensraten bei, [% (95% KI)]				
12 Monaten	93,8 (63,2; 99,1)	83,9 (57,9; 94,5)	88,5 (79,1; 93,9)	96,3 (88,8; 98,8)
18 Monaten	93,8 (63,2; 99,1)	78,3 (51,9; 91,3)	84,6 (74,5; 91,0)	92,2 (83,4; 96,4)
24 Monaten	93,8 (63,2; 99,1)	78,3 (51,9; 91,3)	77,9 (66,8; 85,6)	89,4 (79,9; 94,6)
Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

Die Studie ASPEN war nicht dafür ausgelegt statistisch signifikante Vorteile für eine der Studienmedikationen hinsichtlich des Endpunkts Morbidität in den Subgruppen zu zeigen. Dementsprechend können nur numerische Unterschiede beschrieben werden. Für den Datenschnitt vom 31.08.2019 wird die Erhebung des IRC angegeben (siehe Tabelle 4-99). Für den Datenschnitt vom 31.08.2020 wurde keine Erhebung durch das IRC durchgeführt, dementsprechend wird in Tabelle 4-100 nur die Erhebung der Prüferärzte dargestellt.

Die Subgruppenanalyse zur Messung des progressionsfreien Überlebens von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (Zanubrutinib oder Ibrutinib) in Kohorte 1 randomisiert wurden. In der Subgruppenanalyse werden ausschließlich die Bewertung des IRC zu dem Endpunkt progressionsfreies Überleben. Die Bewertung der Prüferärzte, welche potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt sein könnte werden nicht dargestellt.

In der kleineren Subgruppe der therapie-naiven Studienteilnehmer betragen die progressionsfreien Überlebensraten nach 12 Monaten für Patienten im Studienarm mit

Zanubrutinib 78,3 % (51,9 %; 91,3 %) und im Studienarm mit Ibrutinib 93,8 % (63,2 %; 99,1 %). Nach 18 Monaten bleiben die progressionsfreien Überlebensraten in beiden Studienarmen konstant und betragen weiterhin für den Studienarm mit Zanubrutinib 78,3 % (51,9 %; 91,3%) und für den Studienarm mit Ibrutinib 93,8 % (63,2 %; 99,1 %). Nach 24 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten für den Studienarm mit Zanubrutinib 71,8 % (44,6 %; 87,3 %) und für den Studienarm mit Ibrutinib weiterhin konstant 93,8 % (63,2 %; 99,1 %).

In der größeren Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer betragen die progressionsfreien Überlebensraten nach 12 Monaten für Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib 92,4 % (83,8 %; 96,5 %) und im Studienarm mit Ibrutinib 85,9 % (75,9 %; 91,9 %). Nach 18 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten für den Studienarm mit Zanubrutinib 85,9 % (73,7 %; 92,7 %) und für den Studienarm mit Ibrutinib 81,7 % (71,1 %; 88,8 %). Nach 24 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten für den Studienarm mit Zanubrutinib 80,2 % (61,8 %; 90,3 %) und für den Studienarm mit Ibrutinib 78,8 % (66,5 %; 87,0 %).

In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn sind die progressionsfreien Überlebensraten für die Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer im Studienarm mit Zanubrutinib höher als im Studienarm mit Ibrutinib. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant. Eine weitere Interpretation der Daten ist auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht angezeigt. Die Auswertungen der Prüfer zum Datenschnitt vom 31.08.2020 bestätigen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 31.08.2019. Auch in diesem Datenschnitt zeigt sich ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib für das progressionsfreie Überleben.

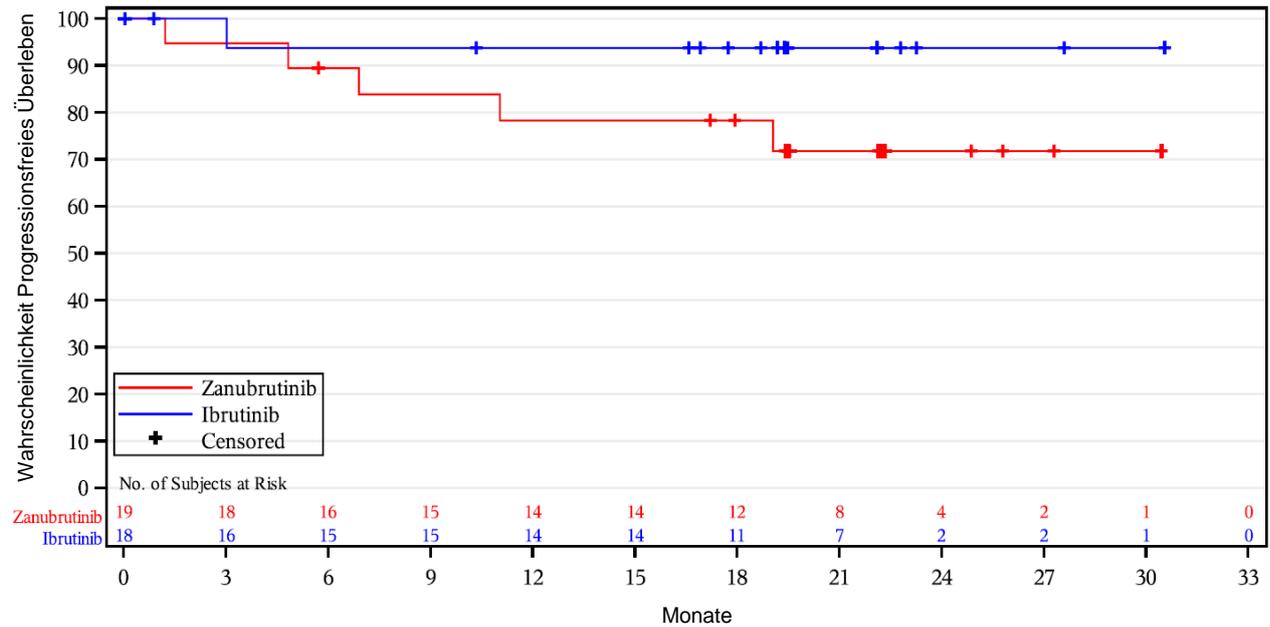


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppe der Therapie naiven Studienteilnehmer für Morbidität – progressionsfreies Überleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Auswertung des unabhängigen Überprüfungsgremium (IRC), Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.3.3

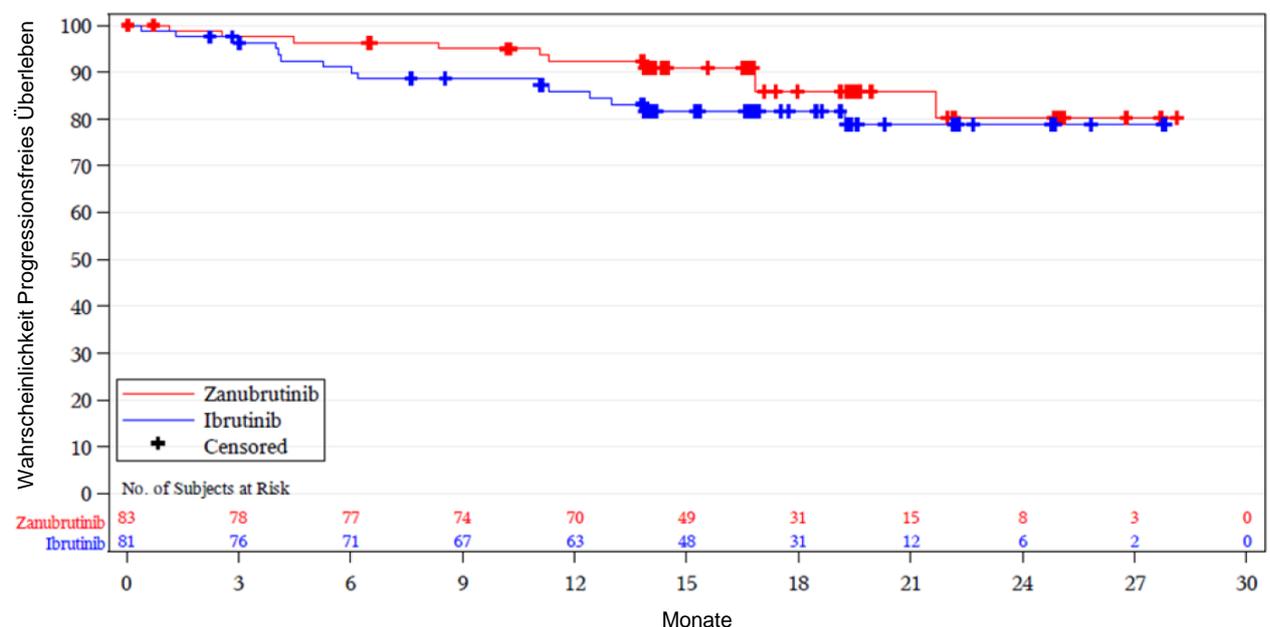


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer für Morbidität – progressionsfreies Überleben in Kohorte 1, ITT-Population, Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib, Auswertung des unabhängigen Überprüfungsgremium

(IRC), Datenschnitt vom 31.08.2019, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019:
BeiGene (2020): Abbildung 14.2.1.3.1

Die Abbildung 4-21 und die Abbildung 4-22 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die ITT-Population in der Kohorte 1 für den Datenschnitt vom 31.08.2021.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen - Morbidität (Zeit bis zur nachfolgenden Therapie) – RCT

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.21.1

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
Zeit bis zum Beginn einer nicht im Protokoll vorgesehenen-Krebstherapie für MW (Monate)				
n	2	1	7	5
Mittel (SD)	6,65 (8,061)	1,84 (NA)	6,69 (4,689)	9,32 (8,208)
Median	6,65	1,84	6,44	11,07
Min, Max	1,0; 12,4	1,8; 1,8	0,4; 13,1	0,0; 20,5
Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation				

Die Subgruppenanalyse zur Messung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (Zanubrutinib oder Ibrutinib) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer nicht im Protokoll vorgesehenen Krebstherapie für MW in der Subgruppe der Therapie naiven Studienteilnehmern, die die Therapie wechseln mussten, betrug 1,84 Monate in Studienarm mit Zanubrutinib (n=1) und 6,65 Monate in dem Studienarm mit Ibrutinib (n=2) (Tabelle 4-101).

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer nicht im Protokoll vorgesehenen Krebstherapie für MW in der Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmern betrug 11,07 Monate in dem Studienarm mit Zanubrutinib und 6,44 Monate in dem Studienarm mit Ibrutinib (Tabelle 4-101). Eine weitere Interpretation der Daten ist auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht angezeigt.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen - Morbidität (Fatigue) – RCT

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für Morbidität - Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>				
Baseline				
n	18	19	70	80
Mittel (SD)	39,51 (30,303)	43,86 (21,428)	40,16 (28,519)	39,44 (25,183)
Median	38,89	33,33	33,33	33,33
Min, Max	0,0; 88,9	11,1; 77,8	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Therapie				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	55,56 (NE)	59,26 (39,021)	43,06 (32,224)	66,67 (NE)
Median	55,56	55,56	33,33	66,67
Min, Max	55,6; 55,6	22,2; 100,0	0,0; 88,9	66,7; 66,7
Veränderung zur Baseline				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	33,33 (NE)	7,41 (71,434)	-4,17 (19,642)	0,00 (NE)
Median	33,33	-22,22	0,00	0,00
Min, Max	33,3; 33,3	-44,4; 88,9	-44,4; 11,1	0,0; 0,0
Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation				

Die Subgruppenanalyse zur Messung der Morbidität - Fatigue von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline in der Subgruppe der therapie-naiven Studienteilnehmern, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei n = 3 Erhebungen im Mittel

(Standardabweichung) bei 7,41 (71,434). In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei n = 1 Erhebung bei 33,33.

Am Ende der Therapie gab es in der Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmern im Studienarm mit Zanubrutinib bei n = 1 Erhebung keine Veränderung zur Baseline. Im Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei n = 8 Erhebung im Mittel (Standardabweichung) bei -4,17 (19,642).

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen - Morbidität (Appetitverlust) – RCT

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für Morbidität - Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</i>				
Baseline				
n	18	19	70	80
Mittel (SD)	20,37 (34,563)	21,05 (25,363)	17,14 (27,064)	18,33 (26,992)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Therapie				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	33,33 (NE)	33,33 (57,735)	20,83 (35,355)	33,33 (NE)
Median	33,33	0,00	0,00	33,33
Min, Max	33,3; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 100,0	33,3; 33,3
Veränderung zur Baseline				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	-33,33 (NE)	11,11 (76,980)	0,00 (25,198)	0,00 (NE)
Median	-33,33	-33,33	0,00	0,00
Min, Max	-33,3; -33,3	-33,3; 100,0	-33,3; 33,3	0,0; 0,0
Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation				

Die Subgruppenanalyse zur Messung der Morbidität - Appetitverlust von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (Zanubrutinib oder Ibrutinib) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline in der Subgruppe der therapie-naiven Studienteilnehmern, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei $n = 3$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei 11,11 (76,980). In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei $n = 1$ Erhebung bei -33,33.

Am Ende der Therapie gab es in der Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmern bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei $n = 1$ Erhebung keine Veränderung zur Baseline. In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei $n = 8$ Erhebung im Mittel (Standardabweichung) bei 0,00 (25,198).

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen - Morbidität (Diarrhöe) – RCT

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für Morbidität - Diarrhöe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2

Statistik	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhöe</i>				
Baseline				
n	18	19	69	80
Mittel (SD)	3,70 (10,779)	8,77 (21,779)	8,21 (21,697)	3,33 (10,063)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Ende der Therapie				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	0,00 (NE)	0,00 (0,000)	8,33 (23,570)	0,00 (NE)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 66,7	0,0; 0,0
Veränderung zur Baseline				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	0,00 (NE)	-11,11 (19,245)	0,00 (30,861)	0,00 (NE)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min, Max	0,0; 0,0	-33,3; 0,0	-33,3; 66,7	0,0; 0,0
Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation				

Die Subgruppenanalyse zur Messung der Morbidität - Diarrhöe von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline in der Subgruppe der Therapie naiven Studienteilnehmern, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei n = 3 Erhebungen im Mittel

(Standardabweichung) bei -11,11 (19,245). In dem Studienarm mit Ibrutinib gab es bei n = 1 Erhebung keine Veränderung am Ende der Therapie im Vergleich zur Baseline.

Am Ende der Therapie gab es in der Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei n = 1 Erhebung keine Veränderung zur Baseline. In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei n = 8 Erhebung im Mittel (Standardabweichung) bei 0,00 (30,861).

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen - Morbidität (Schmerzen) – RCT

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für Morbidität - Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerzen</i>				
Baseline				
n	18	19	70	80
Mittel (SD)	19,44 (27,565)	13,16 (23,946)	18,33 (23,766)	19,79 (25,724)
Median	0,00	0,00	8,33	16,67
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 83,3	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Therapie				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	33,33 (NE)	44,44 (41,944)	31,25 (30,129)	0,00 (NE)
Median	33,33	50,00	33,33	0,00
Min, Max	33,3; 33,3	0,0; 83,3	0,0; 83,3	0,0; 0,0
Veränderung zur Baseline				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	-16,67 (NE)	38,89 (34,694)	12,50 (27,817)	-16,67 (NE)
Median	-16,67	50,00	8,33	-16,67
Min, Max	-16,7; -16,7	0,0; 66,7	-16,7; 66,7	-16,7; -16,7
Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation				

Die Subgruppenanalyse zur Messung der Morbidität - Schmerzen von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (Zanubrutinib oder Ibrutinib) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline in der Subgruppe der Therapie naiven Studienteilnehmer, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei $n = 3$ Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei 38,89 (34,694). In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei $n = 1$ Erhebung im Mittel bei -16,67.

Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline in der Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei $n = 1$ Erhebung bei -16,67. In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei $n = 8$ Erhebung im Mittel (Standardabweichung) bei 12,50 (27,817).

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Allgemeiner Gesundheitszustand) – RCT

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse für allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019:

BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.25.1 und 14.2.1.25.2

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>				
Baseline				
n	18	19	69	80
Mittel (SD)	67,13 (21,857)	61,40 (17,614)	59,18 (22,422)	59,79 (23,412)
Median	66,67	58,33	58,33	66,67
Min; Max	16,7; 100,0	33,3; 83,3	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Ende der Therapie				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	66,67 (NE)	41,67 (30,046)	47,92 (21,246)	50,00 (NE)
Median	66,67	50,00	50,00	50,00
Min; Max	66,7; 66,7	8,3; 66,7	0,0; 75,0	50,0; 50,0
Verbessert [n (%)]	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (12,5)	0 (0,0)
Stabil [n (%)]	1 (100,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	1 (100,0)
Verschlechtert [n (%)]	0 (0,0)	1 (33,3)	3 (37,5)	0 (0,0)
Veränderung zur Baseline				
n	1	3	8	1
Mittel (SD)	0,00 (NE)	-8,33 (58,333)	-11,46 (24,372)	8,33 (NE)
Median	0,00	16,67	0,00	8,33
Min; Max	0,0; 0,0	-75,0; 33,3	-50,0; 16,7	8,3; 8,3
Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation				

Studie: ASPEN Population: ITT-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>				
<i>linear mixed model (MMRM)</i>				
n	18	19	81	82
LS-mean (SE) ^a	58,73 (5,627)	52,23 (5,595)	69,25 (2,763)	69,89 (2,692)
Behandlungsunterschied ^a	NA		0,64	
95% KI	(NA; NA)		(-4,05; 5,33)	
p-Wert	NA		0,788	
<p>a: Das MMRM beinhaltet die wiederholte Messung (einschließlich Baseline) der QLQ-C30-Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand als abhängige Variable und den Studienarm, Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung sowie Achsenabschnitt und den Zeitverlauf als feste Effekte (Mallinckrodt 2018). Der Unterschied zwischen den Studienarmen sowie sein 95%-Konfidenzintervall werden gemessen und der entsprechende p-Wert wird dargestellt. Die Randomisierungsstratifizierungsfaktoren umfassen den CXCR4-Mutationsstatus und die vorherige Therapielinie. Ibrutinib ist die Referenzgruppe.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; SD: Standard deviation; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); KI: Konfidenzintervall</p>				

Die Subgruppenanalyse zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EORTC QLQ-C30) von Studienbeginn bis zum Datenschnitt am 31.08.2019 für Kohorte 1 wird in der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die für die Behandlung in einem der Studienarme (A oder B) in Kohorte 1 randomisiert wurden.

Für die Subgruppe der therapie-naiven Studienteilnehmer konnte kein Unterschied der Behandlungen mit Hilfe des MMRM ermittelt werden. Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei n = 3 Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei -8,33 (58,333). In dem Studienarm mit Ibrutinib gab es bei n = 1 Erhebung keine Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline .

Der Unterschied der Behandlungen in der Subgruppe der rezidierten/refraktären Studienteilnehmer (Studienarm mit Zanubrutinib vs. Studienarm mit Ibrutinib) lag bei 0,64 (95 % KI: -4,05; 5,33; p-Wert = 0,788). Am Ende der Therapie lag die Veränderung zur Baseline, bei dem Studienarm mit Zanubrutinib bei n = 1 Erhebung bei 8,33. In dem Studienarm mit Ibrutinib lag die Veränderung am Ende der Therapie zur Baseline bei n = 8 Erhebungen im Mittel (Standardabweichung) bei -11,46 (24,372).

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen - Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Behandlungsexposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.1.1.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population Statistik	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Gesamtdauer der Exposition (in Monaten)				
Mittel (SD)	18,36 (8,907)	19,33 (8,363)	17,20 (6,619)	17,92 (5,758)
Median	20,73	21,45	17,99	18,00
Min, Max	0,9; 30,9	1,5; 31,2	0,3; 29,8	0,8; 28,7
Gesamtanzahl an Behandlungszyklen [n (%)] ^a				
Mittel (SD)	19,96 (9,683)	21,01 (9,091)	18,70 (7,195)	19,48 (6,259)
Median	22,54	23,32	19,55	19,57
Min, Max	1,0; 33,6	1,6; 33,9	0,4; 32,4	0,8; 31,2
Kumulierte verabreichte Dosis (g)				
Mittel (SD)	222,06 (111,347)	176,66 (84,499)	202,43 (82,274)	160,75 (58,349)
Median	250,60	201,28	210,00	166,88
Min, Max	8,5; 370,9	9,4; 278,7	4,2; 374,2	6,6; 266,2
Tatsächliche Dosisintensität (mg/Tag)				
Mittel (SD)	390,40 (46,800)	287,30 (50,166)	387,75 (47,861)	294,74 (45,183)
Median	414,79	312,25	412,19	312,75
Min, Max	258,8; 420,0	128,8; 320,0	216,8; 420,0	92,9; 320,0
Relative Dosisintensität (%)				
Mittel (SD)	92,95 (11,143)	89,78 (15,677)	92,32 (11,395)	92,11 (14,120)
Median	98,76	97,58	98,14	97,73
Min, Max	61,6; 100,0	40,3; 100,0	51,6; 100,0	29,0; 100,0
Patienten mit Dosisreduzierung gegenüber der vorherigen Dosierung aufgrund von UE [n (%)]	3 (16,7)	2 (10,5)	18 (22,5)	11 (13,4)
Patienten mit ausgelassener/geänderter Dosis aufgrund von UE [n (%)]	10 (55,6)	10 (52,6)	38 (47,5)	34 (41,5)
a: Ein Zyklus ist definiert als 28 Tage der Behandlung. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.8.1, 14.3.1.2.8.3, 14.3.1.2.8.5, 14.3.1.2.8.9, 14.3.1.2.8.11

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Gesamtrate UE [n (%)]	18 (100,0)	19 (100,0)	79 (98,8)	79 (96,3)
Gesamtrate schwerer UE (NCI-CTCAE-Grad \geq 3)	12 (66,7)	14 (73,7)	50 (62,5)	45 (54,9)
Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)	9 (50,0)	10 (52,6)	31 (38,8)	30 (36,6)
Gesamtrate UE mit Todesfolge	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,0)	1 (1,2)
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE	3 (16,7)	0 (0,0)	6 (7,5)	4 (4,9)
UE von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	15 (83,3)	16 (84,2)	66 (82,5)	70 (85,4)
Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

Tabelle 4-109: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in Kohorte 1, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]				
Neutropenie	1 (5,6)	5 (26,3)	11 (13,8)	20 (24,4)
Anämie	0 (0,0)	6 (31,6)	10 (12,5)	6 (7,3)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	2 (10,5)	10 (12,5)	8 (9,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]				
Infektion der oberen Atemwege	4 (22,2)	3 (15,8)	24 (30,0)	21 (25,6)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	2 (10,5)	7 (8,8)	9 (11,0)
Harnwegsinfektion	2 (11,1)	1 (5,3)	8 (10,0)	9 (11,0)
Pneumonie	2 (11,1)	0 (0,0)	10 (12,5)	2 (2,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]				
Diarrhöe	5 (27,8)	5 (26,3)	26 (32,5)	16 (19,5)
Verstopfung	1 (5,6)	4 (21,1)	6 (7,5)	12 (14,6)
Übelkeit	4 (22,2)	6 (31,6)	9 (11,3)	9 (11,0)
Erbrechen	4 (22,2)	1 (5,3)	9 (11,3)	8 (9,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]				
Fatigue	2 (11,1)	4 (21,1)	13 (16,3)	15 (18,3)
Fieber	0 (0,0)	3 (15,8)	12 (15,0)	10 (12,2)
Periphere Ödeme	3 (16,7)	1 (5,3)	16 (20,0)	8 (9,8)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]				
Kopfschmerz	2 (11,1)	3 (15,8)	9 (11,3)	12 (14,6)
Schwindelgefühl	2 (11,1)	4 (21,1)	7 (8,8)	9 (11,0)

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen [n (%)]				
Rückenschmerzen	2 (11,1)	3 (15,8)	4 (5,0)	11 (13,4)
Arthralgie	3 (16,7)	2 (10,5)	13 (16,3)	11 (13,4)
Schmerz in einer Extremität	2 (11,1)	1 (5,3)	5 (6,3)	10 (12,2)
Muskelspasmen	6 (33,3)	3 (15,8)	17 (21,3)	7 (8,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]				
Dyspnoe	1 (5,6)	2 (10,5)	5 (6,3)	12 (14,6)
Husten	2 (11,1)	3 (15,8)	15 (18,8)	10 (12,2)
Epistaxis	4 (22,2)	4 (21,1)	15 (18,8)	9 (11,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [n (%)]				
Ausschlag	4 (22,2)	3 (15,8)	12 (15,0)	10 (12,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]				
Bluterguss	4 (22,2)	3 (15,8)	19 (23,8)	10 (12,2)
Gefäßerkrankungen [n (%)]				
Hypertonie	3 (16,7)	3 (15,8)	13 (16,3)	8 (9,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege [n (%)]				
Hämaturie	3 (16,7)	3 (15,8)	7 (8,8)	4 (4,9)
Herzerkrankungen [n (%)]				
Vorhofflimmern	3 (16,7)	0 (0,0)	11 (13,8)	2 (2,4)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population				

Tabelle 4-110: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach SOC in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class ^a [n (%)]	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (27,8)	11 (57,9)	22 (27,5)	30 (36,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (72,2)	10 (52,6)	53 (66,3)	57 (69,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (72,2)	13 (68,4)	45 (56,3)	48 (58,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (33,3)	13 (68,4)	42 (52,5)	37 (45,1)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (44,4)	11 (57,9)	32 (40,0)	28 (34,1)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	11 (61,1)	11 (57,9)	42 (52,5)	36 (43,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (50,0)	9 (47,4)	37 (46,3)	30 (36,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (55,6)	7 (36,8)	39 (48,8)	42 (51,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (44,4)	11 (57,9)	30 (37,5)	29 (35,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (33,3)	5 (26,3)	12 (15,0)	11 (13,4)
Herzerkrankungen	8 (44,4)	4 (21,1)	21 (26,3)	20 (24,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2(11,1)	7 (36,8)	21 (26,3)	21 (25,6)
Untersuchungen	1 (5,6)	3 (15,8)	13 (16,3)	16 (19,5)
Augenerkrankungen	7 (38,9)	3 (15,8)	17 (21,3)	15 (18,3)
Gefäßerkrankungen	4 (22,2)	4 (21,1)	21 (26,3)	14 (17,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (11,1)	3 (15,8)	12 (15,0)	11 (13,4)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (16,7)	5 (26,3)	11 (13,8)	6 (7,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	2 (10,5)	8 (10,0)	6 (7,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (16,7)	0 (0,0)	5 (6,3)	5(6,1)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (2,5)	4 (4,9)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (2,5)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (16,7)	1 (5,3)	1 (1,3)	0 (0,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für eine bestimmte *System Organ Class* (SOC) werden nur einmal für jeden SOC gezählt.
Abkürzungen: SAS: *Safety Analysis Set*; N: Patienten in der Analyse-Population

Tabelle 4-111: Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.4.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad [n (%)]				
Gesamtrate unerwünschten Ereignissen [n (%)]	18 (100,0)	19 (100,0)	79 (98,8)	79 (96,3)
Grad 1	3 (16,7)	0 (0,0)	5 (6,3)	4 (4,9)
Grad 2	3 (16,7)	5 (26,3)	24 (30,0)	30 (36,6)
Grad 3	11 (61,1)	9 (47,4)	41 (51,3)	29 (35,4)
Grad 4	1 (5,6)	5 (26,3)	5 (6,3)	15 (18,3)
Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,0)	1 (1,2)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population				

Tabelle 4-112: Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) in Kohorte 1, die bei mindestens 2% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.3

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) [n (%)]	12 (66,7)	14 (73,7)	50 (62,5)	45 (54,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]				
Neutropenie	0 (0,0)	2 (10,5)	8 (10,0)	14 (17,1)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (5,3)	3 (3,8)	5 (6,1)
Anämie	0 (0,0)	1 (5,3)	5 (6,3)	4 (4,9)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,9)
Gefäßerkrankungen [n (%)]				
Hypertonie	2 (11,1)	1 (5,3)	9 (11,3)	5 (6,1)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen [n (%)]				
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	3 (3,7)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (2,4)
Untersuchungen [n (%)]				
Anzahl Neutrophile vermindert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	4 (4,9)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]				
Synkope	1 (5,6)	3 (15,8)	1 (1,3)	1 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [n (%)]				
Diarrhöe	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (1,3)	2 (2,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]				
Sepsis	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (2,4)
Pneumonie	1 (5,6)	0 (0,0)	6 (7,5)	1 (1,2)
Herzerkrankungen [n (%)]				
Vorhofflimmern	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (2,5)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten Preferred Term (PT) und eine System Organ Class (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; N: Patienten in der Analyse-Population				

Tabelle 4-113: Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) in Kohorte 1, die bei mindestens > 1 Patient in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.5

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)
Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [n (%)]	9 (50,0)	10 (52,6)	31 (38,8)	30 (36,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]				
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,7)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (2,4)
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]				
Influenza	1 (5,6)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (2,4)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
Sepsis	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (2,4)
Pneumonie	2 (11,1)	0 (0,0)	7 (8,8)	1 (1,2)
Harnwegsinfektion	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]				
Fieber	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,8)	2 (2,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) [n (%)]				
Basalzellkarzinom	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]				
Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (1,3)	1 (1,2)
Herzerkrankungen [n (%)]				
Akuter Myokardinfarkt	2 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,5)	0 (0,0)
Perikarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,5)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen [n (%)]				
Cholezystitis	2 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems [n (%)]				
Bewusstseinsverlust	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,5)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten Preferred Term (PT) und eine System Organ Class (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; N: Patienten in der Analyse-Population				

Tabelle 4-114: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.11.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Gesamtzahl der Tode [n (%)]	0 (0,0)	3 (15,8)	7 (8,8)	3 (3,7)
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,5) ^a	1 (1,2)
Todesursache unbekannt	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (2,5) ^b	0 (0,0)
Andere Todesursache ^c	0 (0,0)	2 (10,5)	3 (3,8)	2 (2,4)
<p>a: Enthält 2 unerwünschte Ereignisse nicht, die zum Tod führten (PT: Akutes Herzversagen), diese wurden stattdessen zum Tod wegen Krankheitsprogression zugeordnet und wurden somit in der Tabelle zu „Andere Todesursache“ gezählt.</p> <p>b: Enthält 1 ungeklärten Todesfall aufgrund eines unerwünschten Ereignisses mit unbekannter Ursache (Patient 3101003)</p> <p>c: „Andere Todesursache“ beinhaltet Tode wegen Krankheitsprogression und einen Tod auf Grund einer ambulant erworbenen Pneumonie in dem Studienarm mit Zanubrutinib.</p> <p>Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i>; N: Patienten in der Analyse-Population</p>				

Tabelle 4-115: Gesamtrate der Abbrüche wegen UE in Kohorte 1, die bei mindestens $\geq 1\%$ der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.2.9

Studie: ASPEN Population: SAS-Population System Organ Class/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE [n (%)]	3 (16,7)	0 (0,0)	6 (7,5)	4 (4,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [n (%)]				
Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Herzerkrankungen [n (%)]				
Kardiomegalie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Akuter Myokardinfarkt	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [n (%)]				
Subdural-Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) [n (%)]				
Plasmazell-Myelom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [n (%)]				
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen [n (%)]				
Arzneimittel-induzierte Leberschädigung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen [n (%)]				
Bakterielle Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [n (%)]				

Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Pneumonitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten <i>Preferred Term</i> (PT) und eine <i>System Organ Class</i> (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt. Abkürzungen: SAS: <i>Safety Analysis Set</i> ; N: Patienten in der Analyse-Population				

Tabelle 4-116: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.1

Studie: ASPEN Population: SAS-Population Kategorie/ Preferred Term ^a	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Blutungen (einschließlich kleinerer Blutungen an Schleimhäuten und Haut) [n (%)]	10 (55,6)	11 (57,9)	48 (60,0)	38 (46,3)
Bluterguss	4 (22,2)	3 (15,8)	19 (23,8)	10 (12,2)
Epistaxis	4 (22,2)	4 (21,1)	15 (18,8)	9 (11,0)
Hämaturie	3 (16,7)	3 (15,8)	7 (8,8)	4 (4,9)
Petechiae	2 (11,1)	2 (10,5)	1 (1,3)	5 (6,1)
Bindehautblutung	1 (5,6)	2 (10,5)	4 (5,0)	3 (3,7)
Hämatom	0 (0,0)	1 (5,3)	7 (8,8)	4 (4,9)
Angina bullosa haemorrhagica	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (2,4)
Erhöhte Neigung zu Blutergüssen	3 (16,7)	0 (0,0)	2 (2,5)	3 (3,7)
Purpura	1 (5,6)	0 (0,0)	5 (6,3)	3 (3,7)
Rektale Blutung	1 (5,6)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (2,4)
Zahnfleischbluten	4 (22,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	2 (2,4)
Ekchymose	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,0)	1 (1,2)
Netzhaut-Blutung	1 (5,6)	0 (0,0)	3 (3,8)	0 (0,0)
Größere Blutung [n (%)]	2 (11,1)	2 (10,5)	7 (8,8)	4 (4,9)
Augenblutung	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Magen-Blutung	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämothorax	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Untere Magen-Darm-Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Periorbitale Hämatome	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Subdural-Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Tumor-Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
Hämaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,5)	0 (0,0)
Hämorrhagische Störung	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Melaena	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Postoperative Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Netzhaut-Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,5)	0 (0,0)
Subarachnoidalblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten Preferred Term (PT) und eine System Organ Class (SOC) werden nur einmal für jeden PT bzw. jede SOC gezählt.
Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; N: Patienten in der Analyse-Population

Tabelle 4-117: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Schweregrad in Kohorte 1, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.08.2019: BeiGene (2020): Tabelle 14.3.1.2.8.7

Studie: ASPEN Population: SAS-Population	Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation)			
	Therapie-naiv		Rezidiert/Refraktär	
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 80)	Zanubrutinib (N = 82)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	15 (83,3)	16 (84,2)	66 (82,5)	70 (85,4)
Grad 1	2 (11,1)	0 (0,0)	4 (5,0)	8 (9,8)
Grad 2	5 (27,8)	6 (31,6)	25 (31,3)	25 (30,5)
Grad 3	7 (38,9)	7 (36,8)	29 (36,3)	25 (30,5)
Grad 4	1 (5,6)	3 (15,8)	6 (7,5)	12 (14,6)
Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,5)	0 (0,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen für einen bestimmten *Preferred Term* (PT) und eine Kategorie werden nur einmal für jeden PT bzw. jede Kategorie gezählt.
Abkürzungen: SAS: *Safety Analysis Set*; N: Patienten in der Analyse-Population

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).

Nr.	Beschreibung	Referenz
1	Studienberichte der Studie ASPEN (BGB-3111-302)	<p>BEIGENE 2020. Clinical Study Report. BGB-3111-302. 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 (WM) (Data cut-off 31.08.2019, Report date June 2020).</p> <p>BEIGENE 2021. Addendum to Clinical Study Report. BGB-3111-302. 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 (WM). (Data cut-off 31.08.2020, Report date February 2021)</p> <p>BEIGENE 2021. Safety Update. BGB-3111-302. 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 (WM).</p> <p>BEIGENE 2021. Safety Update - Extended Tables. BGB-3111-302. 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 (WM).</p> <p>BEIGENE 2021. Protocol FILING-WM-US-2020 CSR; Data cut-off: 31AUG2020; Data extraction: 10NOV2020; Data Source: ADBASE, ADRSIRC, ADSL.</p>
2	Publikationen zur Studie ASPEN (BGB-3111-302)	<p>TAM, C. S. et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. <i>Blood</i>, 136, 2038-2050.</p> <p>DIMOPOULOS et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: A substudy of the phase 3 ASPEN trial. <i>Blood Advances</i>, 4, 6009-6018.</p>
3	Studienregistereinträge zur Studie ASPEN (BGB-3111-302)	<p>CLINICALTRIALS.GOV. 2017. A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) (NCT03053440) [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440 [Accessed 31.03.2021].</p> <p>EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2016. 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</p>

		<p>Waldenström's Macroglobulinemia (EUCTR2016-002980-33) [Online]. 2016-002980-33. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33 [Accessed 31.03.2021].</p> <p>ICTRP. 2016. 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) - (EUCTR2016-002980-33-DE) [Online]. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33 [Accessed 31.03.2021].</p>
--	--	--

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 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-119: 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 4-120: 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 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-122: 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.

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.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-123: 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 4-124: 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 4-125: 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 4-126: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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 4-127: 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 4-128: 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.

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

Nicht zutreffend

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 4.3.1.3.2.

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 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zanubrutinib ist ein neuartiger, oral verfügbarer, niedermolekularer BTK-Inhibitor der zweiten Generation. Ähnlich wie der Wirkmechanismus vom BTK-Inhibitor der ersten Generation, Ibrutinib, ist Zanubrutinib ein irreversibler, kovalent bindender Inhibitor von BTK. Zanubrutinib bindet im Gegensatz zu Ibrutinib deutlich spezifischer an BTK und weniger an weiteren Zielmolekülen die Nebenwirkungen vermitteln. BTK ist ein Teil der TEC-Familie der Tyrosinproteinkinasen (die Tyrosinproteinkinase TEC ist ein Enzym, das beim Menschen durch das TEC-Gen kodiert wird) und spielt eine entscheidende Rolle in der Signalkaskade des B-Zell-Rezeptors. Als zentrale Komponente des B-Zell-Rezeptor-Signalweges ist die BTK an der Reifung, Differenzierung, Proliferation und dem Überleben von B-Zellen beteiligt. Auf Grundlage klinischer Daten zu verschiedenen B-Zell-Malignomen, die sich durch eine B-Zell-Rezeptor-Aktivierung auszeichnen, wurde BTK generell als therapeutisches Zielmolekül validiert. Die Hemmung von BTK hat sich als vielversprechende Strategie zur Behandlung von MW und anderen B-Zell-Lymphomen herausgestellt (Seiler and Dreyling, 2017, Singh et al., 2018).

Neben den explizit für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassenen Wirkstoffen Ibrutinib, Rituximab (nur in Kombination mit Ibrutinib), Chlorambucil, Prednison und Prednisolon stehen zusätzlich nur Wirkstoffe mit einer allgemeinen Zulassung für das Non-Hodgkin-Lymphom zur Verfügung, die im Rahmen ihrer Zulassung nicht explizit in der Indikation des Morbus Waldenström getestet worden sind. Die Anzahl der explizit zugelassenen Therapieoptionen für Patienten mit einem Morbus Waldenström ist limitiert. Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf für einen wirksamen, sicheren und selektiven BTK-Inhibitor der nächsten Generation. Darüber hinaus wird der BTK-Inhibitor der ersten Generation, Ibrutinib, mit kardiotoxischen Nebenwirkungen und einem schlechteren Ansprechen insbesondere bei Patienten mit MYD88 Wildtyp-Mutationen assoziiert (de Weerd et al., 2017, Kamel et al., 2015, Levade et al., 2014, Li et al., 2015, Shafaattalab et al., 2019, Shatzel et al., 2017, Tam et al., 2015, Tam et al., 2020, Tam et al., 2019, Tang et al., 2018, Treon et al., 2015a, Treon et al., 2015b, Treon et al., 2012, Trotman et al., 2020). Der Zusammenhang zwischen Ibrutinib und dem häufigen Auftreten von kardiotoxikologischen Nebenwirkungen wurde in einer Metaanalyse von 8 randomisierten kontrollierten Studien gezeigt (Caldeira et al., 2019, Dickerson et al., 2019, de Weerd et al., 2017, Palomba, 2016). Der hiermit einhergehende Bedarf wird durch eine Therapie mit dem BTK-Inhibitor der zweiten Generation, Zanubrutinib, der selektiver und potenziell verträglicher ist sowie günstigere pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften aufweist als der zugelassene BTK-Inhibitor der ersten Generation, Ibrutinib, weiter geschlossen (Tam et al., 2019) (siehe Modul 2.1.2 und 3.2.2).

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der medizinische Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der aktuellen Behandlungssituation von erwachsenen Patienten mit MW, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, mithilfe der verfügbaren klinischen Studien dargelegt. Hiermit wird die positive Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden auf höchstmöglichem Evidenzniveau bestätigt. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Literaturrecherche gewährleistet. Die Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene wurden ausführlich geprüft und diskutiert.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der ASPEN Studie wurde umfassend geprüft und in den Anhängen 4-E und 4-F dargestellt. Die Evidenz aus der RCT ASPEN ist als hoch gemäß der VerfO des G-BA anzusehen und entspricht dem Evidenzgrad Ib.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib wurde auf Basis der besten verfügbaren Evidenz, und somit auf Basis der Ergebnisse eines Datenschnitts der RCT ASPEN für die im Folgenden beschriebenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt. Für diese noch laufende Studie liegen zwei Datenschnitte vor, von denen einer a priori geplant war (31.08.2019) (BeiGene, 2020). Ein weiterer Datenschnitt (31.08.2020) war in der Studienplanung nicht prä-spezifiziert, weswegen dieser lediglich als zusätzliche Informationsquelle, nicht aber als hauptsächlicher Nutznachweis im Dossier aufgenommen wurde. Der nicht prä-spezifizierte Datenschnitt (31.08.2020) wurde als Reaktion auf eine Anfrage der EMA nach aktualisierten klinischen Daten im Rahmen der 120-Tage-Fragen erstellt und ad-hoc analysiert. Hierfür wurden ein Wirksamkeitsaddendum und ein Sicherheitsupdate vorgelegt (BeiGene, 2021a, BeiGene, 2021d, BeiGene, 2021c). Für die Ableitung des Zusatznutzen werden ausschließlich die Erhebungen des prä-spezifizierten Datenschnitts vom 31.08.2019 herangezogen.

Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt im Hinblick auf die Mortalität dar. Das progressionsfreie Überleben in Verbindung mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und dem Endpunkt „Zeit bis zur nachfolgenden Therapie“ stellt einen validen Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität dar. Die Skalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu den Symptomen Fatigue, Appetitverlust, Diarrhöe und Schmerzen stellen bedeutende und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der Morbidität dar.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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.

Die Bewertung wurde auf Grundlage einer klinischen Studie vorgenommen. Hierzu wurde die verfügbare und relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) der Phase III ASPEN (BGB-3111-302) für den Wirkstoff Zanubrutinib herangezogen.

ASPEN ist eine randomisierte, multizentrische, Open-Label Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib (BGB-3111) und Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit MW. Die Studienpopulation bestand aus therapie-naiven und rezidierten/refraktären Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation (Kohorte 1) oder einem MYD88-Wildtyp (Kohorte 2).

Die Studienteilnehmer in Kohorte 1 (MW mit einer MYD88 Mutation) werden im Verhältnis 1:1 in den Studienarm mit Zanubrutinib oder den Studienarm mit Ibrutinib randomisiert. Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte nach CXCR4-Mutationsstatus (CXCR4-WHIM, CXCR4-Wildtyp, fehlend) und Anzahl der vorherigen Therapien für MW (0, 1-3, > 3). Gleichzeitig mit der Randomisierung wurden Studienteilnehmer mit MW mit einem MYD88-

Wildtyp zur Kohorte 2 zugeordnet. Bei Kohorte 2 handelt es sich um eine einarmige Betrachtung von Zanubrutinib (Studienarm C).

Studienteilnehmer in den Studienarmen A und C erhielten Zanubrutinib (p. o.): 160 mg zweimal täglich. Studienteilnehmer in Studienarm B erhielten Ibrutinib (p. o.): 420 mg einmal täglich. Während den ersten 2 Zyklen der Studienbehandlung hätten Studienteilnehmer eine Plasmapherese erhalten können, wenn dies klinisch angezeigt gewesen wäre. Bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 war dies bei keinem der Patienten der Fall. Studienteilnehmer, die nach Zyklus 2 der Studienbehandlung eine Plasmapherese benötigten, wurden als Studienteilnehmer mit progressiver Erkrankung eingestuft.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde entsprechend der IQWiG-Methodik bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen und Nebenwirkungen ein Effekt als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,75; 0,90 oder 1,00 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten >1 wurden Schwellenwerte mittel Kehrwertbildung festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,334; 1,112 bzw. 1,0 überschritt.

Bei nicht schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 oder 0,90 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten >1 wurden diese Schwellenwerte mittels Kehrwertbildung auf 1,25 bzw. 1,112 festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,25 bzw. 1,112 überschritt.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1988) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde auf Grundlage des 95% KI zu Hedges'g folgendes Klassifikationsschema angewendet:

Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges'g...

- schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] nicht aus
- schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] aus,
nicht aber Werte im Bereich [-0,5; 0,5]
- schließt Werte im Bereich [-0,5; 0,5] aus,
nicht aber Werte im Bereich [-0,8; 0,8]
- schließt Werte im Bereich [-0,8; 0,8] aus

Bewertung

- kein relevanter Effekt
- relevanter Effekt mit kleiner
Effektstärke
- relevanter Effekt mit mittlerer
Effektstärke
- relevanter Effekt mit großer
Effektstärke

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie für die beiden Studienarme A (Zanubrutinib) und B (Ibrutinib) der Kohorte 1 (MW mit einer MYD88 Mutation) gegeben. Dabei wird zunächst für die Wirksamkeitsendpunkte ein tabellarischer Gesamtergebnisüberblick gegeben auf dessen Basis dann das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet und tabellarisch dargestellt wurde. Gefolgt wird diese Bewertung der Wirksamkeit von einem Gesamtüberblick sowie der Bewertung des Endpunktes Sicherheit. Da es sich bei der Kohorte 2 (Studienteilnehmer mit MW mit einem MYD88-Wildtyp) um eine einarmige Datenerhebung zu Zanubrutinib handelt, werden die Ergebnisse nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Überblick zu den Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 4-129 für die Erhebung der Studienarme mit Zanubrutinib und Ibrutinib wiedergegeben.

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

Tabelle 4-129: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (ITT Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.2.1.18.1, 14.2.1.6.1, 14.2.1.8.1, 14.2.1.21.1, 14.2.1.25.1, 14.2.1.25.2 und BeiGene (2021a): Tabellen 7, 8

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Mortalität: Gesamtüberleben Anzahl Tode [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,1)	6 (5,9)	9 (9,1)	9 (8,8)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ¹		0,83		nv		
95 % KI ¹		(0,29; 2,42)		nv		
p-Wert ¹		0,737		nv		
Gesamtüberleben [% (95% KI)]	12 Monate	93,9 (86,8; 97,2)	97,0 (90,9; 99,0)	93,9 (86,8; 97,2)	97,0 (90,9; 99,0)	
	18 Monate	92,8 (85,5; 96,5)	97,0 (90,9; 99,0)	92,8 (85,5; 96,5)	97,0 (90,9; 99,0)	
	24 Monate	91,0 (82,5; 95,5)	89,5 (76,4; 95,5)	91,8 (84,2; 95,8)	90,7 (82,9; 95,1)	
	30 Monate	-	-	90,6 (82,8; 95,0)	90,7 (82,9; 95,1)	

1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65)

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

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: Progressionsfreies Überleben Anzahl Tode oder Progression [n (%)] Erhebung der Prüferärzte	Gesamter Studienzeitraum	14 (14,1)	10 (9,8)	21 (21,2)	16 (15,7)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ¹		0,75		nv		
95 % KI ¹		(0,33; 1,73)		nv		
p-Wert ¹		0,506		nv		
Progressionsfreies Überleben [% (95% KI)] Erhebung der Prüferärzte	12 Monate	90,4 (82,4; 94,9)	93,9 (87,0; 97,2)	89,4 (81,3; 94,2)	93,9 (87,0; 97,2)	
	18 Monate	87,1 (78,4; 92,5)	88,9 (79,3; 94,2)	86,2 (77,4; 91,7)	89,6 (81,5; 94,3)	
	24 Monate	84,9 (74,9; 91,1)	85,4 (72,4; 92,5)	80,5 (70,8; 87,3)	87,3 (78,7; 92,6)	
	30 Monate	-	-	77,6 (67,4; 85,0)	84,9 (75,7; 90,8)	
1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65)						

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

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: Progressionsfreies Überleben Anzahl Tode oder Progression [n (%)] Erhebung unabhängigen Prüfungskomitees (IRC)	Gesamter Studienzeitraum	16 (16,2)	15 (14,7)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ¹		0,86		
95 % KI ¹		(0,43; 1,76)		
p-Wert ¹		0,687		
Progressionsfreies Überleben [% (95% KI)] Erhebung des unabhängigen Prüfungskomitees (IRC)	12 Monate	87,2 (78,6; 92,5)	89,7 (81,7; 94,3)	
	18 Monate	83,8 (74,5; 89,9)	85,0 (75,2; 91,2)	
	24 Monate	81,5 (71,1; 88,5)	79,4 (66,2; 88,0)	
1: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem CXCR4-Status, den vorherigen Therapielinien (0 versus 1-3 versus > 3) und der Altersgruppe (≤ 65 versus > 65)				

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

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: Zeit bis zur nachfolgenden Therapie in Monaten [Mittel (SD)]	Gesamter Studienzeitraum	6,68 (4,96)	8,07 (7 ,95)	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hazard Ratio ²		0,63		
95 % KI ²		(0,22; 1,77)		
p-Wert ²		0,381		
2: Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung				

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

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		
		Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	
Morbidität: EORTC QLQ-C30 Fatigue Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	-11,11	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hedges' g		0,12		
95 % KI		(-0,16; 0,41)		
p-Wert		0,402		
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	-16,67	<i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Hedges' g		0,25		
95 % KI		(-0,04; 0,53)		
p-Wert		0,099		
EORTC QLQ-C30 Diarrhöe Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	0,00	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Hedges' g		-0,36		
95 % KI		(-0,65; -0,07)		
p-Wert		0,016		
EORTC QLQ-C30 Schmerzen Veränderung zur Baseline [Median] ³	Gesamter Studienzeitraum	0,00	25,00	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Hedges' g		0,45		
95 % KI		(0,16; 0,74)		
p-Wert		0,002		

3: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen.

Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation	Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte	Zeitpunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand [95 LS-mean (SE)] ³	Gesamter Studienzeitraum	69,07 (2,369)	68,38 (2,299)	<i>Kein Zusatznutzen</i>
Behandlungsunterschied		-0,69		
95% KI		(-4,95; 3,57)		
p-Wert		0,751		
Hedges' g		0,16		
95 % KI		(-0,13; 0,44)		
p-Wert		0,291		
3: Constrained longitudinal data analysis (cLDA)-Modell: Die Sub-Scores waren die Ansprechvariablen, die Behandlung nach Studienbesuch und die Randomisierungsstratifikationsfaktoren (CXCR4-Mutationsstatus, vorherige Therapielinien) wurden als Kovariaten einbezogen. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen				

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

Tabelle 4-130: Gesamtergebnisüberblick der Sicherheit und Verträglichkeit für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population), basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.8.1 und BeiGene (2021d): Tabelle 8

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	97 (99,0)	98 (97,0)	98 (100)	100 (99,0)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,34		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 3,29)		nv		
Relatives Risiko		0,98		nv		
95 % KI ¹		(0,94; 1,02)		nv		
Risikodifferenz		-0,02		nv		
95 % KI ²		(-0,16; 0,12)		nv		
p-Wert		0,529		nv		
Gesamtrate schwerer UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	62 (63,3)	59 (58,4)	68 (69,4)	69 (68,3)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,82		nv		
95 % KI ¹		(0,46; 1,44)		nv		
Relatives Risiko		0,92		nv		
95 % KI ¹		(0,74; 1,15)		nv		
Risikodifferenz		-0,05		nv		
95 % KI ²		(-0,19; 0,09)		nv		
p-Wert		0,532		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	40 (40,8)	40 (39,6)	46 (46,9)	49 (48,5)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,95		nv		
95 % KI ¹		(0,54; 1,68)		nv		
Relatives Risiko		0,97		nv		
95 % KI ¹		(0,69; 1,36)		nv		
Risikodifferenz		-0,01		nv		
95 % KI ²		(-0,15; 0,13)		nv		
p-Wert		0,887		nv		
Gesamtrate der UE mit Todesfolge [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	4 (4,1)	1 (1,0)	4 (4,1)	1 (1,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
Odds Ratio		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,14)		nv		
Relatives Risiko		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,13)		nv		
Risikodifferenz		-0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,17; 0,11)		nv		
p-Wert		0,225		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate der Abbrüche wegen UE [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	9 (9,2)	4 (4,0)	15 (15,3)	5 (5,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
Odds Ratio		0,41		nv		
95 % KI ¹		(0,12; 1,37)		nv		
Relatives Risiko		0,43		nv		
95 % KI ¹		(0,14; 1,35)		nv		
Risikodifferenz		-0,05		nv		
95 % KI ²		(-0,19; 0,09)		nv		
p-Wert		0,147		nv		
GesamtrateUE von besonderem Interesse (AESI) [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	81 (82,7)	86 (85,1)	83 (84,7)	90 (89,1)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		1,2		nv		
95 % KI ¹		(0,56; 2,57)		nv		
Relatives Risiko		1,03		nv		
95 % KI ¹		(0,91; 1,16)		nv		
Risikodifferenz		0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,12; 0,16)		nv		
p-Wert		0,711		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 1 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,2)	4 (4,0)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,46		nv		
95 % KI ¹		(0,14; 1,59)		nv		
Relatives Risiko		0,49		nv		
95 % KI ¹		(0,15; 1,56)		nv		
Risikodifferenz		-0,04		nv		
95 % KI ²		(-0,18; 0,1)		nv		
p-Wert		0,245		nv		
Gesamtrate UE Schweregrad 2 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	27 (27,6)	35 (34,7)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		1,39		nv		
95 % KI ¹		(0,76; 2,55)		nv		
Relatives Risiko		1,26		nv		
95 % KI ¹		(0,83; 1,91)		nv		
Risikodifferenz		0,07		nv		
95 % KI ²		(-0,07; 0,21)		nv		
p-Wert		0,287		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	52 (53,1)	38 (37,6)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,53		nv		
95 % KI ¹		(0,3; 0,94)		nv		
Relatives Risiko		0,71		nv		
95 % KI ¹		(0,52; 0,97)		nv		
Risikodifferenz		-0,15		nv		
95 % KI ²		(-0,29; -0,01)		nv		
p-Wert		0,033		nv		
Gesamtrate UE Schweregrad 4 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	6 (6,1)	20 (19,8)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		3,79		nv		
95 % KI ¹		(1,45; 9,89)		nv		
Relatives Risiko		3,23		nv		
95 % KI ¹		(1,36; 7,71)		nv		
Risikodifferenz		0,14		nv		
95 % KI ²		(-0,003, 0,27)		nv		
p-Wert		0,005		nv		
1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.						

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate UE Schweregrad 5 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	4 (4,1)	1 (1,0)	nv (nv)	nv (nv)	<i>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</i>
Odds Ratio		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,14)		nv		
Relatives Risiko		0,24		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 2,13)		nv		
Risikodifferenz		-0,03		nv		
95 % KI ²		(-0,17, 0,11)		nv		
p-Wert		0,225		nv		
<p>1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher. 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test. Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; nv: nicht verfügbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen</p>						

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

Tabelle 4-131: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Studienarme der Kohorte 1 (Studienteilnehmer mit MW mit MYD88 Mutation) der ASPEN Studie (SAS Population) , basierend auf BeiGene (2020): Tabellen 14.3.1.2.8.1, 14.3.1.2.8.3, 14.3.1.2.12.1 und BeiGene (2021d): Tabelle 11, Tabelle 13

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Vorhofflimmern [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	14 (14,3)	2 (2,0)	17 (17,3)	5 (5,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
95 % KI		(8,0; 22,8)	(0,2; 7,0)	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		0,0008		nv		
Odds Ratio		0,11		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 0,5)		nv		
Relatives Risiko		0,13		nv		
95 % KI ¹		(0,03, 0,55)		nv		
Risikodifferenz		-0,13		nv		
95 % KI ²		(-0,27, 0,01)		nv		
p-Wert		0,001		nv		
Vorhofflimmern Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	3 (3,1)	0 (0,0)	6 (6,1)	0 (0,0)	
Odds Ratio		0		nv		
95 % KI ¹		(0; 1,07)		nv		
Relatives Risiko		0		nv		
95 % KI ¹		(0; 0,87)		nv		
Risikodifferenz		-0,04		nv		
95 % KI ²		(-0,18; 0,0991)		nv		
p-Wert	0,0426		nv			

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Pneumonie [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	12 (12,2)	2 (2,0)	15 (15,3)	4 (4,0)	<i>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
95 % KI		(6,5; 20,4)	(0,2; 7,0)	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		0,0023		nv		
Odds Ratio		0,14		nv		
95 % KI ¹		(0,03; 0,67)		nv		
Relatives Risiko		0,16		nv		
95 % KI ¹		(0,04; 0,7)		nv		
Risikodifferenz		-0,1		nv		
95 % KI ²		(-0,24; 0,04)		nv		
p-Wert		0,005		nv		
Pneumonie Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	7 (7,1)	1 (1,0)	9 (9,2)	1 (1,0)	
Odds Ratio		0,13		nv		
95 % KI ¹		(0,02; 1,08)		nv		
Relatives Risiko		0,14		nv		
95 % KI ¹		(0,02, 1,11)		nv		
Risikodifferenz		-0,06		nv		
95 % KI ²		(-0,2; 0,08)		nv		
p-Wert		0,028		nv		

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.

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

Sicherheit und Verträglichkeit	Zeitpunkt	ASPEN - Kohorte 1: Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Datenschnitt vom 31.08.2019		Datenschnitt vom 31.08.2020		
		Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	Ibrutinib (N = 98)	Zanubrutinib (N = 101)	
Gesamtrate Neutropenie [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	13 (13,3)	30 (29,7)	14 (14,3)	27 (26,7)	<i>Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar</i>
95 % KI		nv	nv	nv	nv	
Einseitiger p-Wert		nv		nv		
Odds Ratio		2,76		nv		
95 % KI ¹		(1,34; 5,69)		nv		
Relatives Risiko		2,24		nv		
95 % KI ¹		(1,24; 4,03)		nv		
Risikodifferenz		0,16		nv		
95 % KI ²		(0,02; 0,3)		nv		
p-Wert		0,005		nv		
Gesamtrate Neutropenie Grad ≥ 3 [n (%)]	Gesamter Studienzeitraum	8 (8,2)	20 (19,8)	9 (9,2)	19 (18,8)	
Odds Ratio		2,78		nv		
95 % KI ¹		(1,16; 6,65)		nv		
Relatives Risiko		2,43		nv		
95 % KI ¹		(1,12; 5,25)		nv		
Risikodifferenz		0,12		nv		
95 % KI ²		(-0,02; 0,25)		nv		
p-Wert	0,019		nv			

1: 95% KI sind asymptotische Konfidenzintervalle für Odds Ratio und das relative Risiko, außer für Vorhofflimmern Grad 3 oder höher.
 2: 95% KI für den Risikodifferenz sind exakte Konfidenzintervalle, p-Werte basieren auf Barnards exaktem unkonditionalem Test.
 Abkürzungen: ITT: Intent-to-treat; N: Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; nv: nicht verfügbar; n: Anzahl gültiger Beobachtungen

Mortalität – Gesamtüberleben

In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn starben weniger Patienten im Zanubrutinib-Arm als im Ibrutinib-Arm. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant. Hervorzuheben ist, dass die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Zanubrutinib zum Zeitpunkt des Studieneintritts durchschnittlich ein höheres Krankheitsstadium mit einem höheren Mortalitätsrisiko aufweist als die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2020 verstarben 9 Patienten (8,8 %) im Studienarm mit Zanubrutinib und 9 Patienten (9,1 %) im Studienarm mit Ibrutinib.

Die Überlebensraten nach 12 Monaten lagen bei 97,0 % im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 93,9 % im Studienarm mit Ibrutinib.

Nach 30 Monaten lagen die Überlebensraten bei 90,7 % im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 90,6 % im Studienarm mit Ibrutinib.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Mortalität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Morbidität – Progressionsfreies Überleben**

Nach 12 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten zum Datenschnitt vom 31.08.2019 im Studienarm mit Zanubrutinib 89,7 % (95 % KI: 81,7 %; 94,3 %) und im Studienarm mit Ibrutinib 87,2 % (95 % KI: 78,6 %; 92,5 %).

Nach 24 Monaten betragen die progressionsfreien Überlebensraten im Studienarm mit Zanubrutinib 79,4 % (95 % KI: 66,2 %; 88,0 %) und im Studienarm mit Ibrutinib 81,5 % (95 % KI: 71,1 %; 88,5 %).

Obwohl die ASPEN Studie nicht für den Nachweis signifikanter Unterschiede beim progressionsfreien Überleben ausgelegt war, zeigten die progressionsfreien Überlebensraten nach 12 Monaten eine Tendenz zugunsten von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib (92,4 % gegenüber 85,9 %). In den ersten eineinhalb Jahren nach Studienbeginn sind die progressionsfreien Überlebensraten im Studienarm mit Zanubrutinib höher als im Studienarm mit Ibrutinib. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Therapie

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 betrug die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie im Mittel (SD) bei Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib 8,07 (7,95) Monate und bei Patienten im Studienarm mit Ibrutinib 6,68 (4,96) Monate.

Der Median lag bei 6,83 Monaten bei Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 6,44 Monaten bei Patienten im Studienarm mit Ibrutinib.

In Kombination mit den Ergebnissen zum Endpunkt progressionsfreiem Überleben lässt sich hieraus ableiten, dass Patienten bei einer Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ibrutinib länger ohne Progression bleiben und dementsprechend länger keine neue Therapie zur Behandlung des MW benötigen. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Morbidität –Fatigue, Appetitverlust, Diarrhöe und Schmerzen

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 zeigt sich ein numerischer Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib hinsichtlich den Subskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Für das patientenrelevante Symptom Fatigue, welches bei der Behandlung des Morbus Waldenström (MW) von besonderem Interesse ist, zeigt sich eine Verbesserung im Vergleich zu Ibrutinib. Die Veränderungen zur Baseline im Studienarm mit Zanubrutinib betrug im Median -11,11 gegenüber keiner Veränderung im Studienarm mit Ibrutinib.

Bei dem Symptom Appetitverlust zeigte sich ein deutlicher, numerischer Vorteil zugunsten von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib. Die Veränderung zur Baseline im Studienarm mit Zanubrutinib betrug im Median -16,67 gegenüber keiner Veränderung im Studienarm mit Ibrutinib.

Konsistent mit der erhöhten Rate des unerwünschten Ereignisses Diarrhöe im Studienarm mit Ibrutinib zeigte sich ein numerischer Vorteil für die Subskala Diarrhöe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib.

Die Ergebnisse zur Einzelskala Schmerzen bleiben bis zum Ende des 19ten Behandlungszyklus zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Danach zeigt sich ein Anstieg bei den Patienten in einer Behandlung mit Zanubrutinib.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Morbidität** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - allgemeiner Gesundheitszustand

Im Behandlungszeitraum von der Baseline bis zum Datenschnitt vom 31.08.2019 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im allgemeinen Gesundheitszustand, welcher mittels dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Der **Zusatznutzen** für den **Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist dementsprechend **nicht belegt**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Datenschnitt vom 31.08.2019:

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 97,0 % (n=98 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 99,0 % (n=97 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)** lag bei 58,4 % (n=59 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 63,3 % (n=62 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 39,6 % (n=40 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 40,8 % (n=40 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Studienarm mit Ibrutinib waren Pneumonie (9 [9,2 %] Patienten), gefolgt von Fieber und Sepsis (jeweils 3 [3,1%] Patienten). Febrile Neutropenie, Influenza und Neutropenie (jeweils 3 [3,0%] Patienten) waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Studienarm mit Zanubrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 1 % (n=1 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 4,1 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum).

Der Anteil der Patienten, welche die **Studienmedikation wegen UEs abbrachen**, lag bei 4 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 9,2 % (n=9 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). In den ersten 21 Monaten nach Studienbeginn brachen weniger Patienten im Studienarm mit Zanubrutinib als im Studienarm mit Ibrutinib die Studienmedikation auf Grund eines UEs ab. Dieser numerische Vorteil für Zanubrutinib ist statistisch nicht signifikant.

Besonders hervorzuheben ist die signifikant geringere Rate von zwei unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in dem Studienarm mit Zanubrutinib im Vergleich zum Studienarm mit Ibrutinib: Die p-Werte (einseitig) waren $< 0,001$ für die Raten von Vorhofflimmern und $< 0,003$ für die Raten von Pneumonie. In dem Studienarm mit Zanubrutinib trat Neutropenie im Vergleich zu dem Studienarm mit Ibrutinib signifikant häufiger auf. Allerdings führte die erhöhte Rate an Neutropenie nicht zu einer erhöhten Rate an Infektionen.

Datenschnitt vom 31.08.2020:

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 99,0% (n=100 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 100% (n=98 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)** lag bei 68,3 % (n=69 Patienten) im Studienarm mit Zanubrutinib und bei 69,4 % (n=68 Patienten) im Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 48,5 % (n=49 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 46,9 % (n=46 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 1 % (n=1 Patient) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 4,1 % (n=4 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum).

Der Anteil der Patienten, welche die **Studienmedikation wegen UEs abbrachen**, lag bei 5 % (n=5 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 15,3 % (n=15 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum).

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI)** lag bei 89,1 % (n=90 Patienten) in dem Studienarm mit Zanubrutinib und bei 84,7 % (n=83 Patienten) in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den **Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit** einem **geringen Zusatznutzen**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Zanubrutinib und Ibrutinib eine vergleichbare klinische Wirksamkeit in Bezug auf die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit MW, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder in der Erstlinienbehandlung für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, aufzeigen. In den ersten eineinhalb Jahren der zugrundeliegenden klinischen Studie gibt es einen numerischen Vorteil für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Die Überlebensraten nach einem Jahr sind als valider einzustufen, als die Überlebensraten am Ende der Studie auf Grund der zunehmenden Anzahl an zensierten Patienten. Hervorzuheben ist, dass die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Zanubrutinib zum Zeitpunkt des Studieneintritts durchschnittlich ein höheres Krankheitsstadium mit einem höheren Mortalitätsrisiko aufweist als die Patientenpopulation in dem Studienarm mit Ibrutinib.

Zanubrutinib hat ein anderes, insgesamt günstigeres Nebenwirkungsprofil als Ibrutinib, wobei die Rate an Neutropenie, ein Laborparameter, erhöht ist. Die erhöhte Rate an Neutropenie führte nicht zu einer erhöhten Rate an Infektionen, welche darüber hinaus gut behandelbar waren. Die Rate der Infektionen war zwischen den Studienarmen mit Zanubrutinib und Ibrutinib vergleichbar. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass eine potenziell erhöhte Rate an Neutropenie in der Versorgungsrealität nicht mit einem erhöhten Behandlungsaufwand einhergehen wird und darüber hinaus weniger patientenrelevant ist, da sie sich nicht in der Lebensqualität äußert. Zanubrutinib zeigt signifikant geringere Raten an Pneumonie [n = 2 (2,0 %) gegenüber n = 12 (12,2 %)] und Vorhofflimmern [n = 4 (4,0 %) gegenüber n = 15 (15,3 %)] im Vergleich zu Ibrutinib. Die hohen Raten von Vorhofflimmern bei einer Behandlung mit Ibrutinib wurden auch außerhalb dieser Studie beispielsweise durch Erhebungen von Jiang et al. (2019) beobachtet. Des Weiteren brachen deutlich weniger Studienteilnehmer unter einer Behandlung mit Zanubrutinib die Studienbehandlung auf Grund eines unerwünschten Ereignisses ab. Das günstigere Nebenwirkungsprofil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib wird durch die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur Erhebung der Morbidität gestützt. Die vielen vorgenannten positiven, numerischen Effekte von Zanubrutinib hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, ergeben in ihrer Summe einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen kann, aufgrund des geringen Studienumfang bei gegebenem Signifikanzniveau, nicht statistisch untermauert werden. Die ASPEN Studie wurde letztlich darauf ausgelegt, lediglich Unterschiede in den primären Endpunkten statistisch zu belegen.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Zanubrutinib ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der definierten Zielpopulation.

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 4.4.1 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 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zanubrutinib ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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.

Darlegung der Patientenrelevanz und der Validität des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) als Surrogat für den Endpunkt Morbidität

Im vorliegenden Dossier und in der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT ASPEN wird PFS definiert als Zeit (in Monaten) von Baseline bis zum Datum des frühesten Auftretens einer Krankheitsprogression oder des Todes (aus jeglicher Ursache), je nachdem, was zuerst eintritt.

Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

In der ASPEN Studie erfolgt die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des Endpunkts PFS symptombezogen gemäß der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des sechsten International Workshop on WM (IWWM) 2014 (Dimopoulos et al., 2014):

- Anstieg der IgM-Proteinkonzentration im Serum von ≥ 25 % mit einer totalen Erhöhung von mindestens 500 mg/dl zum Nadir
- Auftreten neuer Lymphknoten mit einem Durchmesser $> 1,5$ cm, Erhöhung des Durchmesser-Summenprodukts von mehr als einem Lymphknoten um ≥ 50 % zum Nadir, oder Vergrößerung des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknotens > 1 cm um ≥ 50 % Erhöhung (kurze Achse)
- Auftreten einer neuen Splenomegalie oder eine Vergrößerung der Milz um $\geq 50\%$ zum Nadir
- Auftreten einer neuen extranodalen Erkrankung
- Neue oder wiederkehrende Beteiligung des Knochenmarks
- Neue symptomatische Erkrankung basierend auf einem malignen Pleuraerguss, Bing Neel (Morbus Waldenström Zentralnervensystem Erkrankung) Syndrom, Amyloidose oder Light Chain Deposition Disease oder andere Paraprotein-vermittelte Erkrankung

Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib in den Jahren 2015 und 2020 wurde vom G-BA bereits diskutiert, inwiefern PFS als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität in der für diese Nutzenbewertung relevante Indikation des MW klassifiziert werden könnte (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Aus den tragenden Gründen zur

Nutzenbewertung des G-BAs geht hervor, dass beim G-BA unterschiedliche Auffassungen herrschen, wie die Validität des PFS als Surrogat für den Endpunkt Morbidität eingeschätzt werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015). Grund hierfür ist die Erhebung des Endpunkts PFS in den Studien, welche vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung von Ibrutinib herangezogen werden. In diesen Studien wird die Krankheitsprogression vor allem durch bildgebende Verfahren durchgeführt. Dies führt zu unterschiedlichen Meinungen innerhalb des G-BAs, ob das PFS als patientenrelevant eingestuft werden kann.

Im Gegensatz hierzu wird in der ASPEN Studie die Krankheitsprogression zur Erhebung des PFS symptombezogen erhoben (BeiGene, 2019a, BeiGene, 2020). Die Konsensus-Responderkriterien des IWWM sind für die vorliegende Indikation des MW validiert und anerkannt (Dimopoulos et al., 2014). Basierend auf dieser symptombezogenen Erhebung des Endpunkts PFS, ist dieser als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität anzusehen.

Die Krankheitsprogression gemessen mittels symptombezogener Erhebung hat einen direkten Einfluss auf die Therapiestruktur bei der Behandlung des MW. In den Leitlinien zum MW wird für die Auswahl einer geeigneten Therapie zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten unterschieden. Innerhalb der Gruppe der symptomatischen Patienten, welche kein Hyperviskositätssyndrom haben, wird darüber hinaus zwischen Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und einem reduzierten Allgemeinzustand unterschieden. Somit wird die Symptomlast in den aktuellen Leitlinien zum MW herangezogen, um eine geeignete Therapie auszuwählen.

Die Krankheitsprogression ist somit aus zwei Gründen patientenrelevant: Zum einen führen die Symptome zu einer erhöhten Morbidität für die Patienten. Zum anderen ist die Krankheitsprogression ein wichtiger Faktor für eine Entscheidung, ob die Therapie angepasst werden muss.

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. AMERICAN CANCER SOCIETY. 2021. *Survival Rates for Waldenstrom Macroglobulinemia* [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/waldenstrom-macroglobulinemia/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> [Accessed 13.06.2021].
2. BEIGENE 2019a. Clinical Study Protocol Amendment 5.0. BGB-3111-302. 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 (WM).
3. BEIGENE 2019b. Statistical Analysis Plan. BGB-3111-302. 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 (WM).
4. BEIGENE 2020. Clinical Study Report. BGB-3111-302. 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 (WM) (Data cut-off 31.08.2019, Report date June 2020).
 5. BEIGENE 2021a. Addendum to Clinical Study Report. BGB-3111-302. 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 (WM). (Data cut-off 31.08.2020, Report date February 2021).
 6. BEIGENE 2021b. Protocol FILING-WM-US-2020 CSR; Data cut-off: 31AUG2020; Data extraction: 10NOV2020; Data Source: ADBASE, ADRSIRC, ADSL.
 7. BEIGENE 2021c. Safety Update - Extended Tables. BGB-3111-302. 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 (WM).
 8. BEIGENE 2021d. Safety Update. BGB-3111-302. 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 (WM).
 9. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). 2021a. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html [Accessed 19.05.2021].
 10. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). 2021b. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html [Accessed 19.05.2021].
 11. BUSKE, C., HEIM, D., HEROLD, M., STABER, P. & DREYLING, M. 2019. Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom). Onkopedia.
 12. CALDEIRA, D., ALVES, D., COSTA, J., FERREIRA, J. J. & PINTO, F. J. 2019. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14, e0211228.
 13. CLINICALTRIALS.GOV. 2017. *A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) (NCT03053440)* [Online]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440>. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440> [Accessed 31.03.2021].
 14. COCKS, K., KING, M. T., VELIKOVA, G., MARTYN ST-JAMES, M., FAYERS, P. M. & BROWN, J. M. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29, 89-96.

15. DE WEERDT, I., KOOPMANS, S. M., KATER, A. P. & VAN GELDER, M. 2017. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*, 102, 1629-1639.
16. DICKERSON, T., WICZER, T., WALLER, A., PHILIPPON, J., PORTER, K., HADDAD, D., GUHA, A., ROGERS, K. A., BHAT, S., BYRD, J. C., WOYACH, J. A., AWAN, F. & ADDISON, D. 2019. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*, 134, 1919-1928.
17. DIMOPOULOS, M., SANZ, R. G., LEE, H. P., TRNENY, M., VARETTONI, M., OPAT, S., D'SA, S., OWEN, R. G., CULL, G., MULLIGAN, S., CZYZ, J., CASTILLO, J. J., MOTTA, M., SIDDIQI, T., MESA, M. G., GORROCHATEGUI, M. G., TALAULIKAR, D., ZINZANI, P. L., ASKARI, E., GROSICKI, S., ORIOL, A., RULE, S., KLOCZKO, J., TEDESCHI, A., BUSKE, C., LEBLOND, V., TROTMAN, J., CHAN, W. Y., MICHEL, J., SCHNEIDER, J., TAN, Z., COHEN, A., HUANG, J. & TAM, C. S. 2020. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenstrom macroglobulinemia: A substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Advances*, 4, 6009-6018.
18. DIMOPOULOS, M. A., KASTRITIS, E., OWEN, R. G., KYLE, R. A., LANDGREN, O., MORRA, E., LELEU, X., GARCIA-SANZ, R., MUNSHI, N., ANDERSON, K. C., TERPOS, E., GHOBRIAL, I. M., MOREL, P., MALONEY, D., RUMMEL, M., LEBLOND, V., ADVANI, R. H., GERTZ, M. A., KYRIAKOU, C., THOMAS, S. K., BARLOGIE, B., GREGORY, S. A., KIMBY, E., MERLINI, G. & TREON, S. P. 2014. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*, 124, 1404-1411.
19. DIMOPOULOS, M. A., TROTMAN, J., TEDESCHI, A., MATOUS, J. V., MACDONALD, D., TAM, C., TOURNILHAC, O., MA, S., ORIOL, A., HEFFNER, L. T., SHUSTIK, C., GARCIA-SANZ, R., CORNELL, R. F., DE LARREA, C. F., CASTILLO, J. J., GRANELL, M., KYRTSONIS, M. C., LEBLOND, V., SYMEONIDIS, A., KASTRITIS, E., SINGH, P., LI, J., GRAEF, T., BILOTTI, E., TREON, S., BUSKE, C., I, N. S. G. & THE EUROPEAN CONSORTIUM FOR WALDENSTROM'S, M. 2017. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18, 241-250.
20. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2016. *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 (EUCTR2016-002980-33)* [Online]. 2016-002980-33. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33 [Accessed 31.03.2021].
21. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Einstellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ibrutinib* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/181/#beschluesse> [Accessed 14.06.2021].
22. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab)* [Online].

- Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6364/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-489_TrG.pdf [Accessed 14.06.2021].
23. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2021a. Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-352.
 24. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2021b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. November 2017, in Kraft getreten am 3. Juni 2021.
 25. ICTRP. 2016. *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) - (EUCTR2016-002980-33-DE)* [Online]. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33 [Accessed 31.03.2021].
 26. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2020. *Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020* [Online]. Available: https://www.igwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030 [Accessed 15.09.2021].
 27. JIANG, L., LI, L., RUAN, Y., ZUO, S., WU, X., ZHAO, Q., XING, Y., ZHAO, X., XIA, S., BAI, R., DU, X., LIU, N. & MA, C. S. 2019. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. *Heart Rhythm*, 16, 1374-1382.
 28. KAMEL, S., HORTON, L., YSEBAERT, L., LEVADE, M., BURBURY, K., TAN, S., COLE-SINCLAIR, M., REYNOLDS, J., FILSHIE, R., SCHISCHKA, S., KHOT, A., SANDHU, S., KEATING, M. J., NANDURKAR, H. & TAM, C. S. 2015. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*, 29, 783-787.
 29. LEVADE, M., DAVID, E., GARCIA, C., LAURENT, P. A., CADOT, S., MICHALLET, A. S., BORDET, J. C., TAM, C., SIE, P., YSEBAERT, L. & PAYRASTRE, B. 2014. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*, 124, 3991-3995.
 30. LI, N., SUN, Z., LIU, Y., GUO, M., ZHANG, Y., ZHOU, D., ZHANG, B., SU, D., ZHANG, S. & HAN, J. 2015. BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. *AACR 106th Annual Meeting 2015*, 75.
 31. MAVROS, M. N., DAVIS, L. E., HALLET, J., TUNG, S., MAHAR, A. L., BUBIS, L. D., HAMMAD, A., ZHAO, H., EARLE, C. C., BARBERA, L. & COBURN, N. G. 2020. Symptom Burden of Nonresected Pancreatic Adenocarcinoma: An Analysis of 10,753 Patient-Reported Outcome Assessments. *Pancreas*, 49, 1083-1089.
 32. MOREL, P., DUHAMEL, A., GOBBI, P., DIMOPOULOS, M. A., DHODAPKAR, M. V., MCCOY, J., CROWLEY, J., OCIO, E. M., GARCIA-SANZ, R., TREON, S. P., LEBLOND, V., KYLE, R. A., BARLOGIE, B. & MERLINI, G. 2009. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 113, 4163-4170.
 33. OWEN, R. G., KYLE, R. A., STONE, M. J., RAWSTRON, A. C., LEBLOND, V., MERLINI, G., GARCIA-SANZ, R., OCIO, E. M., MORRA, E., MOREL, P., ANDERSON, K. C., PATTERSON, C. J., MUNSHI, N. C., TEDESCHI, A., JOSHUA, D. E., KASTRITIS, E., TERPOS, E., GHOBRIAL, I. M., LELEU, X., GERTZ, M. A., ANSELL, S. M., MORICE, W. G., KIMBY, E., TREON, S. P. &

- MACROGLOBULINAEMIA, V. I. I. W. O. W. 2013. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol*, 160, 171-6.
34. PALOMBA, M. 2016. Learning from Waldenstrom Macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 29, 135.
35. RHA, S. Y. & LEE, J. 2021. Stable Symptom Clusters and Evolving Symptom Networks in Relation to Chemotherapy Cycles. *J Pain Symptom Manage*, 61, 544-554.
36. SEILER, T. & DREYLING, M. 2017. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell lymphoma: current experience and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*, 26, 909-915.
37. SHAFATLAB, S., LIN, E., CHRISTIDI, E., HUANG, H., NARTISS, Y., GARCIA, A., LEE, J., PROTZE, S., KELLER, G., BRUNHAM, L., TIBBITS, G. F. & LAKSMAN, Z. 2019. Ibrutinib displays atrial-specific toxicity in human stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Reports*, 12, 996-1006.
38. SHATZEL, J. J., OLSON, S. R., TAO, D. L., MCCARTY, O. J., DANILOV, A. V. & DELOUGHERY, T. G. 2017. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*, 15, 835-847.
39. SHIMOSE, S., IWAMOTO, H., NIIZEKI, T., SHIRONO, T., NODA, Y., KAMACHI, N., OKAMURA, S., NAKANO, M., SUGA, H., KUROMATSU, R., YAMAGUCHI, T., KAWAGUCHI, T., TANAKA, M., NOGUCHI, K., KOGA, H. & TORIMURA, T. 2020. Clinical Significance of Adverse Events for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib: A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel)*, 12.
40. SINGH, S. P., DAMMEIJER, F. & HENDRIKS, R. W. 2018. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular cancer*, 17, 1-23.
41. TAM, C., GRIGG, A. P., OPAT, S., KU, M., GILBERTSON, M., ANDERSON, M. A., SEYMOUR, J. F., RITCHIE, D. S., DICORLETO, C. & DIMOVSKI, B. 2015. The BTK inhibitor, Bgb-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: initial report of a phase 1 first-in-human trial. *Blood*, 126, 832.
42. TAM, C. S., LEBLOND, V., NOVOTNY, W., OWEN, R. G., TEDESCHI, A., ATWAL, S., COHEN, A., HUANG, J. & BUSKE, C. 2018. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Future Oncology*, 14, 2229-2237.
43. TAM, C. S., OPAT, S., D'SA, S., JURCZAK, W., LEE, H. P., CULL, G., OWEN, R. G., MARLTON, P., WAHLIN, B. E., SANZ, R. G., MCCARTHY, H., MULLIGAN, S., TEDESCHI, A., CASTILLO, J. J., CZYZ, J., FERNANDEZ DE LARREA, C., BELADA, D., LIBBY, E., MATOUS, J. V., MOTTA, M., SIDDIQI, T., TANI, M., TRNENY, M., MINNEMA, M. C., BUSKE, C., LEBLOND, V., TROTMAN, J., CHAN, W. Y., SCHNEIDER, J., RO, S., COHEN, A., HUANG, J. & DIMOPOULOS, M. 2020. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*, 136, 2038-2050.
44. TAM, C. S., TROTMAN, J., OPAT, S., BURGER, J. A., CULL, G., GOTTLIEB, D., HARRUP, R., JOHNSTON, P. B., MARLTON, P., MUNOZ, J., SEYMOUR, J. F., SIMPSON, D., TEDESCHI, A., ELSTROM, R., YU, Y., TANG, Z., HAN, L., HUANG, J., NOVOTNY, W., WANG, L. & ROBERTS, A. W. 2019. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*, 134, 851-859.

45. TANG, C. P. S., MCMULLEN, J. & TAM, C. 2018. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma*, 59, 1554-1564.
46. TREON, S. P., CAO, Y., XU, L., YANG, G., LIU, X. & HUNTER, Z. R. 2014. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 123, 2791-2796.
47. TREON, S. P., MEID, K., GUSTINE, J., YANG, G., XU, L., LIU, X., PATTERSON, C. J., HUNTER, Z. R., BRANAGAN, A. R. & LAUBACH, J. P. 2021. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*, 39, 565-575.
48. TREON, S. P., TRIPSAS, C. K., MEID, K., WARREN, D., VARMA, G., GREEN, R., ARGYROPOULOS, K. V., YANG, G., CAO, Y., XU, L., PATTERSON, C. J., RODIG, S., ZEHNDER, J. L., ASTER, J. C., HARRIS, N. L., KANAN, S., GHOBRIAL, I., CASTILLO, J. J., LAUBACH, J. P., HUNTER, Z. R., SALMAN, Z., LI, J., CHENG, M., CLOW, F., GRAEF, T., PALOMBA, M. L. & ADVANI, R. H. 2015a. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 372, 1430-1440.
49. TREON, S. P., XU, L. & HUNTER, Z. 2015b. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 373, 584-586.
50. TREON, S. P., XU, L., YANG, G., ZHOU, Y., LIU, X., CAO, Y., SHEEHY, P., MANNING, R. J., PATTERSON, C. J., TRIPSAS, C., ARCAINI, L., PINKUS, G. S., RODIG, S. J., SOHANI, A. R., HARRIS, N. L., LARAMIE, J. M., SKIFTER, D. A., LINCOLN, S. E. & HUNTER, Z. R. 2012. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 367, 826-833.
51. TROTMAN, J., OPAT, S., GOTTLIEB, D., SIMPSON, D., MARLTON, P., CULL, G., MUNOZ, J., TEDESCHI, A., ROBERTS, A. W., SEYMOUR, J. F., ATWAL, S. K., YU, Y., NOVOTNY, W., HOLMGREN, E., TAN, Z., HILGER, J. D., HUANG, J. & TAM, C. S. 2020. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood*, 136, 2027-2037.

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	PubMed.gov (inkl. Medline)	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	09.11.2021	
Zeitsegment	1946 to 09.11.2021	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Zanubrutinib OR Brukinsa OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR BGB-3111	113
2	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]	5549
3	(waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract] OR macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract] OR macro- globulinemia*[Title/Abstract] OR macro-globulinaemia*[Title/Abstract])	5283
4	(lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lympho- plasmacytic[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytic[Title/Abstract] OR lympho- plasmacytoid[Title/Abstract] OR lympho-plasmocytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])	10772
5	((plasmacytoid[Title/Abstract] OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]	251
6	#4 OR #5	10989
7	lymphom*[Title/Abstract]	193334
8	#6 AND #7	1687
9	bruton tyrosine kinase OR BTK-Inhibitor	32
10	(#2 OR #3 or #8 or #9) AND #1	88

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP	
Datum der Suche	09.11.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 Week 44	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Zanubrutinib or Brukinsa or L01EL03 or C27H29N5O3 or BGB-3111).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	389
2	exp Waldenstroem macroglobulinemia/	7149
3	(waldenstrom* or waldenstroem* or macroglobulinemia* or macroglobulinaemia* or macro-globulinemia* or macro-globulinaemia*).ti,ab.	6263
4	(lymphoplasmacytic or lymphoplasmocytic or lymphoplasmacytoid or lymphoplasmocytoidOR lympho- plasmacytic or lympho-plasmocytic or lympho-plasmacytoid or lympho-plasmocytoid or lpl).ti,ab.	14723
5	((plasmacytoid or plasmocytoid) and lymphocytic).ti,ab.	341
6	4 or 5	15019
7	lymphom*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	358178
8	6 and 7	2918
9	(bruton tyrosine kinase or BTK-Inhibitor).mp.	5808
10	2 or 3 or 8 or 9	15702
11	1 and 10	289

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	09.11.2021	
Zeitsegment	Issue 10 of 12, October 2021	
Suchfilter	Trials-(Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Zanubrutinib OR Brukinsa OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR BGB-3111)	49
#2	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees	47
#3	(waldenstrom* OR waldenstroem* OR waldenström* OR macroglobulinemia* OR macroglobulinaemia* OR (macro NEXT globulinemia*) OR (macro NEXT globulinaemia*))	363
#4	lymphoplasmacytic OR lymphoplasmocytic OR lymphoplasmacytoid OR lymphoplasmocytoid OR lympho-plasmacytic OR lympho-plasmocytic OR lympho-plasmacytoid or lympho-plasmocytoid OR lpl	389
#5	((plasmacytoid OR plasmocytoid) AND lymphocytic)	3
#6	#4 OR #5	392
#7	lymphom*	13394
#8	#6 AND #7	92
#9	MeSH descriptor: [Lymphoma Non-Hodgkin] explode all trees	2094
#10	MeSH descriptor: [Lymphoma B-Cell] explode all trees	722
#11	(nonhodgkin* OR non NEXT hodgkin* OR indolent OR "b cell") AND lymphom*	5992
#12	bruton tyrosine kinase or BTK-Inhibitor	444
#13	#1 AND (#2 OR #3 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)	41
#14	#13 limited to trials	39

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/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Zanubrutinib OR Brukinsa OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR BGB-3111 [Other terms]
Treffer	59

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Zanubrutinib OR Brukinsa OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR BGB-3111
Treffer	10

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	09.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Zanubrutinib OR Brukinsa OR L01EL03 OR C27H29N5O3 OR BGB-3111
Treffer	67

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

	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	AN, G., ZHOU, D., CHENG, S., ZHOU, K., LI, J., ZHOU, J., XIE, L., JIN, J., ZHONG, L., YAN, L., GUO, H., DU, C., ZHONG, J., YU, Y., WU, B. & QIU, L. 2021. A Phase II Trial of the Bruton Tyrosine-Kinase Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed/Refractory Waldenström Macroglobulinemia. <i>Clin Cancer Res</i> , 27, 5492-5501. Ausschlussgrund: A5 - Keine RCT.	A5 – Keine RCT
2.	AN, G., ZHOU, D., ZHAO, W., ZHOU, K., LI, J., ZHOU, J., XIE, L., JIN, J., ZHONG, L., YAN, L., GUO, H., DU, C., HUANG, J., NOVOTNY, W., ZHONG, J. & QIU, L. 2020. Safety and efficacy of the bruton tyrosine kinase inhibitorzanubrutinib (bgb-3111) in patients with waldenström macroglobulinemia from a phase 2 trial. <i>Blood</i> , 136 (SUPPL 1), 42-43.	A6 - Conference Abstract
3.	ANONYMOUS 2021. Erratum: Trotman J, Opat S, Gottlieb D, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenstrom macroglobulinemia: 3 years of follow-up. <i>Blood</i> . 2020;136(18):2027-2037. (Blood (2020) 136(18) (2027-2037), (S0006497120759082), (10.1182/blood.2020006449)). <i>Blood</i> , 137, 1131.	A4 - Keine relevanten Daten
4.	DIMOPOULOS, M., GARCIA SANZ, R., LEE, H. P., TRNENY, M., VARETONI, M., OPAT, S., D'SA, S., OWEN, R. G., CULL, G., MULLIGAN, S., CZYZ, J., CASTILLO, J., MOTTA, M., SIDDIQI, T., GIRONELLA MESA, M., GRANELL GORROCHATEGUI, M., TALAULIKAR, D., ZINZANI, P. L., ASKARI, E., GROSICKI, S., ORIOL, A., RULE, S., KLOCZKO, J., TEDESCHI, A., BUSKE, C., LEBLOND, V., CHAN, W. Y., SCHNEIDER, J., RO, S., COHEN, A., HUANG, J. & TAM, C. S. 2020. Updated results of the aspen trial from a cohort of patients with MYD88 wild-type waldenstrom macroglobulinemia. <i>HemaSphere</i> , 4 (Supplement 1), 550.	A6 - Conference Abstract
5.	DIMOPOULOS, M., OPAT, S., D'SA, S., JURCZAK, W., LEE, H. P., CULL, G., OWEN, R. G., MARLTON, P., WAHLIN, B. E., GARCIA	A6 - Conference Abstract

	SANZ, R. & ET AL. 2020. Aspen: results of a phase 3 randomized trial of zanubrutinib versus ibrutinib for patients with waldenstrom macroglobulinemia (WM). <i>Hemasphere</i> , 4, 71-.	
6.	DIMOPOULOS, M., SANZ, R. G., LEE, H. P., TRNENY, M., VARETTONI, M., OPAT, S., D'SA, S., OWEN, R. G., CULL, G., MULLIGAN, S., CZYZ, J., CASTILLO, J. J., MOTTA, M., SIDDIQI, T., MESA, M. G., GORROCHATEGUI, M. G., TALAULIKAR, D., ZINZANI, P. L., ASKARI, E., GROSICKI, S., ORIOL, A., RULE, S., KLOCZKO, J., TEDESCHI, A., BUSKE, C., LEBLOND, V., TROTMAN, J., CHAN, W. Y., MICHEL, J., SCHNEIDER, J., TAN, Z., COHEN, A., HUANG, J. & TAM, C. S. 2020. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenstrom macroglobulinemia: substudy of the phase 3 ASPEN trial. <i>Blood Advances</i> , 4, 6009-6018.	A5 - Keine RCT
7.	EUCTR. 2016. <i>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)</i> [Online]. Available: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01907054/full [Accessed 23.03.2021].	A4 - Keine therapeutisch relevanten Ergebnisse
8.	FANCHER, K. M. & PAPPACENA, J. J. 2020. Drug interactions with Bruton's tyrosine kinase inhibitors: clinical implications and management. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> , 86, 507-515.	A1 - Falsche Indikation
9.	GERTZ, M. A. 2021. Waldenstrom macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. <i>American Journal of Hematology</i> , 96(2), 258-269.	A4 - Keine therapeutisch relevanten Ergebnisse
10.	NCT. 2017. <i>A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects With Waldenström's Macroglobulinemia (WM)</i> [Online]. Available: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01561996/full [Accessed 23.03.2021].	A4 - Keine therapeutisch relevanten Ergebnisse
11.	OPAT, S., TAM, C. S., MARLTON, P., GOTTLIEB, D., SIMPSON, D., CULL, G., RITCHIE, D., VERNER, E., MUNOZ, J., TEDESCHI, A., HUANG, J., NOVOTNY, W., TAN, Z., HOLMGREN, E., ATWAL, S. K., SEYMOUR, J. F., ROBERTS, A. W. & TROTMAN, J. 2020. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with waldenstrom macroglobulinemia (WM) receiving single agent zanubrutinib. <i>HemaSphere</i> , 4 (Supplement 1), 543.	A6 - Conference Abstract
12.	SONG, Y., ZHOU, K., ZOU, D., ZHOU, J., HU, J., YANG, H., ZHANG, H., JI, J., XU, W., JIN, J., LV, F., FENG, R., GAO, S., GUO, H., ZHOU, L., ELSTROM, R., HUANG, J., NOVOTNY, W., WEI, R. & ZHU, J. 2020. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell	A1 - Falsche Indikation

	Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. <i>Clin Cancer Res</i> , 26, 4216-4224.	
13.	TAM, C. S., LEBLOND, V., NOVOTNY, W., OWEN, R. G., TEDESCHI, A., ATWAL, S., COHEN, A., HUANG, J. & BUSKE, C. 2018. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Future Oncology</i> , 14, 2229-2237.	A4 - Keine therapeutisch relevanten Ergebnisse
14.	TROTMAN, J., OPAT, S., GOTTLIEB, D., SIMPSON, D., MARLTON, P., CULL, G., MUNOZ, J., TEDESCHI, A., ROBERTS, A. W., SEYMOUR, J. F., ATWAL, S. K., YU, Y., NOVOTNY, W., HOLMGREN, E., TAN, Z., HILGER, J. D., HUANG, J. & TAM, C. S. 2020. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. <i>Blood</i> , 136, 2027-2037.	A5 - Keine RCT
15.	TROTMAN, J., OPAT, S., MARLTON, P., GOTTLIEB, D., SIMPSON, D., CULL, G., RITCHIE, D., VERNER, E., MUNOZ, J., TEDESCHI, A., HUANG, J., NOVOTNY, W., OSMAN, M., ATWAL, S., SEYMOUR, J. F., ROBERTS, A. W. & TAM, C. S. 2019. Updated safety and efficacy data in a phase 1/2 trial of patients with waldenstrom macroglobulinaemia (WM) treated with the bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor zanubrutinib (BGB-3111). <i>HemaSphere</i> , 3 (Supplement 1), 192-193.	A6 - Conference Abstract
16.	VON HUNDELSHAUSEN, P. & SIESS, W. 2021. Bleeding by bruton tyrosine kinase-inhibitors: Dependency on drug type and disease. <i>Cancers</i> , 13, 1-33.	A5 - Keine RCT

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.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1.	ACTRN12619000024145 2019. A pilot study to assess whether mutations detected in baseline marginal zone lymphoma are predictive of resistance to bruton tyrosine kinase (BTK) inhibition. [Online]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000024145.aspx [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A3 - Falsches Medikament.
2.	ARQULE, I. 2017. A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) (ARQ 531) in Participants With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
3.	B.1.2, U. Z. K. A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ve-n. 2018-003270-27. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
4.	BAKER, M. C. & UNIVERSITY, S. 2021. Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602598 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
5.	BEIGENE A Single-Arm, Expanded Access Study of Zanubrutinib in Participants With B-cell	A2 - Andere Indikation.

	Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052854 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
6.	BEIGENE 2014. Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343120 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
7.	BEIGENE 2016a. BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569476 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
8.	BEIGENE 2016b. Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a BGB-3111 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163523 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
9.	BEIGENE 2016c. A Study to Investigate Zanubrutinib in Chinese Participants With B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189524 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
10.	BEIGENE 2016d. Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795182 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
11.	BEIGENE 2017a. Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206918 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
12.	BEIGENE 2017b. Phase 1 Study to Investigate Effect of Rifampin and Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects.	A2 - Andere Indikation.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301181 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
13.	BEIGENE 2017d. A Study Comparing Obinutuzumab and BGB-3111 Versus Obinutuzumab Alone in Treating R/R Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
14.	BEIGENE 2017e. A Study Comparing Zanubrutinib With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Previously Untreated CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336333 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
15.	BEIGENE 2017f. Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Participants With Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332173 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A5 - Niedrigere Evidenzstufe.
16.	BEIGENE 2017g. Study of BTK Inhibitor Zanubrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Non-GCB Type Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145064 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
17.	BEIGENE 2017h. Study to Evaluate Efficacy and Safety of BGB-3111 in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206970 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
18.	BEIGENE 2017i. Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of ¹⁴ C - BGB-3111 in Healthy Males. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163783 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
19.	BEIGENE 2018a. BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Non-GCB) and Indolent Lymphoma (FL and MZL).	A2 - Andere Indikation.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520920 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
20.	BEIGENE 2018b. A Pharmacokinetic Study to Assess Drug-drug Interaction Between Zanubrutinib and a Cocktail of Substrates in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03561298 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
21.	BEIGENE 2018c. Safety and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Healthy Subjects and Those With Impaired Liver Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465059 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
22.	BEIGENE 2018d. A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
23.	BEIGENE 2018e. Tislelizumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Adults With Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Gastric, or Gastroesophageal Junction Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777657 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A3 - Falsches Medikament.
24.	BEIGENE 2018f. A Two-Part Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of Supratherapeutic Dose of Zanubrutinib and Effect of Zanubrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432884 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
25.	BEIGENE 2019a. Study Comparing Zanubrutinib + Rituximab Versus Bendamustine + Rituximab in Participants With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002297 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
26.	BEIGENE 2019b. Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone	A2 - Andere Indikation.

	Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846427 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
27.	BEIGENE 2019c. Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
28.	BEIGENE 2020a. Brief Title: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282018 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
29.	BEIGENE 2020b. Covid-19 Infection and Pulmonary Distress Treatment With Zanubrutinib in Hospitalized Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382586 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
30.	BEIGENE 2020c. The Effect of Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Males. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04470908 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
31.	BEIGENE 2020d. Interaction Study of Zanubrutinib With Moderate and Strong CYP3A Inhibitors in Participants With B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551963 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
32.	BEIGENE 2020e. Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04170283 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation
33.	BEIGENE 2020f. Study of Bcl-2 Inhibitor BGB-11417 in Participants With Mature B-Cell Malignancies.	A2 - Andere Indikation.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04277637 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
34.	BEIGENE 2020g. Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172246 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
35.	BEIGENE 2020h. Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643470 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation
36.	BEIGENE 2020i. Zanubrutinib, in Combination With Lenalidomide, With or Without Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04436107 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
37.	BEIGENE 2021. Treatment of CD79B Mutant Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Zanubrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05068440 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
38.	BEIGENE 2022. A Study of Zanubrutinib Versus Lenalidomide in Participants With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05100862 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
39.	BEIGENE, L. 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. 2017-001551-31. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
40.	BEIGENE, L. An Open-label, Multi-center, Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111)	A2 - Andere Indikation.

	Regimens in Patients with B cell Malignancies. 2020-000547-31. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000547-31 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
41.	BEIGENE, L. A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. 2018-001284-24. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001284-24 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
42.	BEIGENE, L. 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. 2019-000413-36. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000413-36 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
43.	BEIGENE, L. A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2018-001366-42. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
44.	CENTER, M. D. A. C. & INSTITUTE, N. C. 2018. Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
45.	CENTER, M. D. A. C. & INSTITUTE, N. C. 2020. Zanubrutinib and Rituximab for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.	A2 - Andere Indikation.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04458610 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
46.	CENTER, M. S. K. C., BEIGENE USA, I., ROCHE-GENENTECH & HOSPITAL, M. G. 2019. Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824483 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
47.	CHICTR2000035939 2020. Maintenance therapy of Zanubrutinib after autologous hematopoietic stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=58948 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
48.	CHICTR2000037921 2020. Treatment of vitreoretinal lymphoma with BTK inhibitors: a prospective, single-center, single-arm, open phase II clinical study. [Online]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60010 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
49.	CHICTR2000038140 2020. Clinical Study of Zanubrutinib combine Dexmethasone in Newly Diagnosed and Progressive Waldenstrom Macroglobulinemia. [Online]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=59832 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A5 - Niedrigere Evidenzstufe.
50.	CHICTR2000039229 2020. Phase 2 study of high dose cytarabine and zanubrutinib for refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=57258 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A5 - Niedrigere Evidenzstufe.
51.	CHICTR2000039342 2020. 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. [Online]. Verfügbar unter:	A2 - Andere Indikation.

	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=63163 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
52.	CHICTR2000039456 2020. 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. [Online]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=61731 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
53.	CHICTR2000039485 2020. 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. [Online]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=63255 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
54.	CHICTR2000041532 2020. A study of FCR combined with zanubrutinib in the treatment of TN CLL/SLL patients. [Online]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=66676 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
55.	CHICTR2100042513 2021. 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. [Online]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=64303 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A3 - Falsches Medikament.
56.	EUCTR2017-001551-31-CZ 2017. A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.

57.	EUCTR2017-001551-31-HU 2017. A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001551-31 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
58.	EUCTR2017-001552-54-CZ 2017. A Phase 2 Study combining BGB-3111 with Obinutuzumab compared with Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
59.	EUCTR2018-001366-42-ES 2018. A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
60.	EUCTR2018-001366-42-FR 2018. A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
61.	EUCTR2018-002492-17-DE 2019. Evaluation of a Treatment with tislelizumab and zanubrutinib in patients with a Richter Transformation. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002492-17 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.

62.	EUCTR2018-003270-27-DE 2019. Evaluation of a treatment with bendamustine, followed by obinutuzumab, zanubrutinib and venetoclax in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
63.	EUCTR2020-000547-31-GB 2020. An unblinded, multi-center study evaluating long-term treatment with Zanubrutinib (BGB-3111) regimens in patients with blood cancer in the lymph nodes. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000547-31 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
64.	EUCTR2020-000547-31-IT 2020. An unblinded, multi-center study evaluating long-term treatment with Zanubrutinib (BGB-3111) regimens in patients with blood cancer in the lymph nodes. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000547-31 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
65.	GROUP, G. C. S. 2020a. Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tislelizumab for Treatment of Patients With Richter Transformation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271956 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
66.	GROUP, G. C. S. 2020b. Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515238 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
67.	HEMATOLOGY, I. O. & HOSPITAL, B. D. 2020. Zanubrutinib, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Treatment Naive Waldenstrom's Macroglobulinemia.	A5 - Niedrigere Evidenzstufe.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04463953 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
68.	HOSPITAL, H. C. 2020a. Zanubrutinib Combined With Standard Chemotherapy in the Treatment for Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04668365 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
69.	HOSPITAL, H. C. 2021a. Rituximab,Zanubrutinib in Combination With Lenalidomide, Followed by Zanubrutinib or Lenalidomide Maintenance in Patients With Primary or Secondary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04938297 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
70.	HOSPITAL, P. U. M. C. 2020b. Intravitreal MTX and ZR Regimen in Newly Diagnosed PVRL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899453 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
71.	HOSPITAL, P. U. M. C. 2021b. Zanubrutinib Combined With R-CHOP in Newly-diagnosed Intravascular Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899570 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
72.	HOSPITAL, P. U. M. C. 2021c. Zanubrutinib in Relapsed and Refractory iMCD: a Prospective, Single-center, Single-arm Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04743687 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
73.	HOSPITAL, R. 2020c. Zanubrutinib, Lenalidomide and Rituximab (ZR2) in Elderly Treatment-naive Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460248 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
74.	HOSPITAL, R. 2021d. Zanubrutinib Combined With Tislelizumab in the Treatment of r/r PMBCL and EBV+ DLBCL.	A2 - Andere Indikation.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705129 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
75.	INC., A. B. 2020. A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
76.	KÖLN, U. Z. 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. 2018-002492-17. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002492-17 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
77.	KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVÁ SKUPINA, Z. S. 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. 2021-000468-32. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
78.	LOXO ONCOLOGY, I., LILLY, E. & COMPANY 2018. A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
79.	LOXO ONCOLOGY, I., LILLY, E. & COMPANY 2021a. Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662255 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
80.	LOXO ONCOLOGY, I., LILLY, E. & COMPANY 2021b. Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice (IdelaR or BR) in Patients With CLL or SLL.	A2 - Andere Indikation.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666038 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
81.	LTD., B. An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined with Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2017-001552-54. [Online]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
82.	MEI PHARMA, I. 2016. A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914938 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
83.	NCT02343120 2015. Study of the Safety and Pharmacokinetics of BGB-3111 in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343120 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
84.	NCT02569476 2015. BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Participants With B-Cell Lymphoid Malignancies. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02569476 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
85.	NCT02795182 2016. Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02795182 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
86.	NCT02914938 2016. A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non Hodgkin's Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02914938 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.

87.	NCT03145064 2017. Study of BTK Inhibitor Zanubrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Non-GCB Type Diffuse Large B Cell Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03145064 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
88.	NCT03189524 2017. A Study to Investigate BGB-3111 in Chinese Participants With B-cell Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03189524 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
89.	NCT03206918 2017. Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206918 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
90.	NCT03206970 2017. Study of Evaluate Efficacy and Safety of BGB-3111 in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206970 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
91.	NCT03301181 2017. Phase 1 Study to Investigate Effect of Rifampin and Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03301181 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
92.	NCT03332173 2017. Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Participants With Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM). [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03332173 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A5 - Niedrigere Evidenzstufe.
93.	NCT03432884 2018. 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	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.

	Subjects. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03432884 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
94.	NCT03465059 2018. Safety and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Healthy Subjects and Those With Impaired Liver Function. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03465059 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
95.	NCT03520920 2018. BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Participants With Large B-Cell Lymphoma (Non-GCB) and Indolent Lymphoma (FL and MZL). [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520920 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
96.	NCT03561298 2018. A Pharmacokinetic Study to Assess Drug-drug Interaction Between Zanubrutinib and a Cocktail of Substrates in Healthy Subjects. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03561298 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
97.	NCT03734016 2018. A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734016 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
98.	NCT03824483 2019. Study of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Leukemia (SLL). [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03824483 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
99.	NCT03846427 2018. Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03846427 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.

100.	NCT04002297 2019. Study Comparing Zanubrutinib + Rituximab Versus Bendamustine + Rituximab in Participants With Untreated Mantle Cell Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04002297 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
101.	NCT04052854 2019. A Single-Arm, Expanded Access Study of Zanubrutinib in Participants With B-cell Malignancies. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04052854 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag
102.	NCT04116437 2019. Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04116437 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
103.	NCT04163523 2019. Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a BGB-3111 in Healthy Subjects. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04163523 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
104.	NCT04163783 2019. Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-BGB-3111 in Healthy Males. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04163783 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
105.	NCT04170283 2019. Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04170283 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
106.	NCT04172246 2019. Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04172246 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.

107.	NCT04271956 2020. Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tislelizumab for Treatment of Patients With Richter Transformation. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04271956 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
108.	NCT04277637 2020. Study of Bcl-2 Inhibitor BGB-11417 in Participants With Mature B-Cell Malignancies. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04277637 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
109.	NCT04282018 2020. Brief Title: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04282018 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
110.	NCT04382586 2020. Covid-19 Infection and Pulmonary Distress Treatment With Zanubrutinib in Hospitalized Participants. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04382586 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
111.	NCT04436107 2020. Zanubrutinib, in Combination With Lenalidomide, With or Without Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04436107 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag
112.	NCT04458610 2020. Zanubrutinib and Rituximab for the Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04458610 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag
113.	NCT04460248 2020. Zanubrutinib, Lenalidomide and Rituximab (ZR2) in Elderly Treatment-naive Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). [Online]. Verfügbar unter:	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.

	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04460248 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
114.	NCT04463953 2020. Zanubrutinib, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Treatment Naive Waldenstrom's Macroglobulinemia. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04463953 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A5 - Niedrigere Evidenzstufe.
115.	NCT04470908 2020. The Effect of Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Males. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04470908 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag
116.	NCT04515238 2020. Sequential Regimen of Bendamustine Followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in Patients With Relapsed/Refractory CLL. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04515238 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
117.	NCT04551963 2020. Interaction Study of Zanubrutinib With Moderate and Strong CYP3A Inhibitors in Participants With B-Cell Malignancies. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04551963 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
118.	NCT04602598 2020. Zanubrutinib in Patients With IgG4-Related Disease. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602598 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
119.	NCT04624958 2020. Zanubrutinib and Rituximab Followed by R-DHAOx Then Maintenance With Zanubrutinib for Newly-Diagnosed MCL. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04624958 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.

120.	NCT04643470 2020. Zanubrutinib in Participants With Active Proliferative Lupus Nephritis. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04643470 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
121.	NCT04662255 2020. Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04662255 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
122.	NCT04705129 2021. Zanubrutinib Combined With Tislelizumab in the Treatment of r/r PMBCL and EBV+ DLBCL. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04705129 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
123.	NCT04736914 2021. Zanubrutinib-based Induction and Maintenance Therapy in Young and Fit Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04736914 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
124.	NCT04743687 2021. Zanubrutinib in Relapsed and Refractory iMCD: a Prospective, Single-center, Single-arm Trial. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04743687 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation - Doppelter Studienregistereintrag.
125.	NCT04835870 2021. Zanubrutinib Plus R-CHOP for Patients With Newly Diagnosed Untreated Non-GCB DLBCL. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04835870 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
126.	NCT04850495 2021. Zanubrutinib in Combination With R-CHOP (ZaR-CHOP) for Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04850495 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.

127.	NCT04899453 2021. Intravitreal MTX and ZR Regimen in Newly Diagnosed PVRL. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04899453 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
128.	NCT04899570 2021. Zanubrutinib Combined With R-CHOP in Newly-diagnosed Intravascular Large B-cell Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04899570 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
129.	NCT04938297 2021. Rituximab,Zanubrutinib in Combination With Lenalidomide, Followed by Zanubrutinib or Lenalidomide Maintenance in Patients With Primary or Secondary CNS Lymphoma. [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04938297 [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
130.	SAWALHA, Y. & CENTER, O. S. U. C. C. 2021. Zanubrutinib in Combination With R-CHOP (ZaR-CHOP) for Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04850495 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
131.	UNIVERSITY, S. Y.-S. 2020. Zanubrutinib and Rituximab Followed by R-DHAOx Then Maintenance With Zanubrutinib for Newly-Diagnosed MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04624958 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
132.	UNIVERSITY, S. Y.-S. 2021a. Zanubrutinib-based Induction and Maintenance Therapy in Young and Fit Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736914 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	A2 - Andere Indikation.
133.	UNIVERSITY, T. F. A. H. O. S. 2021b. Zanubrutinib Plus R-CHOP for Patients With Newly Diagnosed Untreated Non-GCB DLBCL.	A2 - Andere Indikation.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04835870 . [Online]. [Zuletzt gesehen am: 09.11.2021]	
--	---	--

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 4-133 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 4-133 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BGB-3111-302 (ASPEN)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung:</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib in Patienten mit Morbus Waldenström (MW) mit einer MYD88 Mutation (Kohorte 1) oder einem MYD88-Wildtyp (Kohorte 2).</p> <p>Hypothese:</p> <p>Es wird angenommen, dass Zanubrutinib eine anhaltende Gewebedurchdringung aufweist, die zu einem besseren Ansprechen als bei Ibrutinib führen kann, gemessen an der kompletten Ansprechrate (engl. complete response = CR)/ sehr guten Teilansprechrate (engl. very good partial response = VGPR) und dem progressionsfreien Überleben (PFS), bei rezidierten/refraktären oder therapie-naiven Patienten mit MW-Erkrankung mit oder ohne MYD88 Mutation.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation:</p> <p>Basierend auf der MYD88-Gensequenzierung wurden die Patienten entweder in Kohorte 1 (MYD88 Mutation) oder in Kohorte 2 (MYD88-Wildtyp) aufgenommen. Patienten mit fehlenden oder nicht eindeutigen MYD88-Gen-Sequenzierungsergebnissen wurden standardmäßig der Kohorte 2 zugeordnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Randomisiert (Studienarm A: Zanubrutinib und B: Ibrutinib) • Kohorte 2: Einarmig (Studienarm C: Zanubrutinib) <p>Kohorte 1 (Studienarm A und Studienarm B):</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1 in den Studienarmen A mit Zanubrutinib und B mit Ibrutinib;</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer; Stratifizierung der Randomisierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CXCR4-Mutationsstatus (CXCR4-WHIM, CXCR4-Wildtyp, fehlend) • Anzahl der vorherigen Therapien für MW (0, 1-3, > 3) <p><u>Kohorte 2 (Studienarm C):</u> Gleichzeitig zur Randomisierung der Studienteilnehmer in Kohorte 1, wurden die Patienten der Kohorte 2 mit Hilfe des Interactive Response Technology-Systems für die Behandlung mit Zanubrutinib ausgewählt.</p> <p>Verblindung: Es handelt sich um eine Open-Label-Studie. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Das unabhängige DMC war nicht verblindet. Aufgrund des offenen Charakters der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A und B) während der laufenden Studie zu einer unerwünschten Verzerrung führen können, da die Möglichkeit bestand, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation unausgereifter, anfallender Daten vorgenommen wurden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A und B) zu minimieren.</p> <p>Studienhorizont: Datum der Verabreichung an den ersten Patienten: 25. Januar 2017 Datum der Verabreichung an den letzten Patienten: Laufende Studie, Zeitpunkt des Datenschnitts: 31. August 2019</p> <p>Design: <u>Kohorte 1 (Studienarm A und B):</u> Zweiarmlig, parallel, Open-Label <u>Kohorte 2 (Studienarm C):</u> Einarmig, nicht kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, international</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (01. November 2016) <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierter Hintergrund mit neuen Zanubrutinib-Ergebnissen und Daten zur Rolle der MYD88 Mutation beim Ansprechen von MW auf BTK-Inhibitoren • Änderung des primären Ziels auf den Anteil der Patienten, die CR/VGPR erreichen, basierend auf der Klärung der primären Studienhypothese, die sich aus den aktualisierten Zanubrutinib-Daten ergab • Hauptansprechrates und VGPR/CR (nach Einschätzung des Prüfarztes) als sekundäre Endpunkte hinzugefügt • Zusätzliche antitumorale Aktivität und Sicherheit von Zanubrutinib bei Patienten mit MW mit einem MYD88-Wildtyp als explorativer Endpunkt • Lebensqualität und Nutzung medizinischer Ressourcen als explorative Endpunkte hinzugefügt • Identifizierte Patienten mit MW mit einer MYD88-Mutation als primäre Population für Randomisierung und Studienanalysen (Kohorte 1) • Überarbeitete Berücksichtigung des Stichprobenumfangs • Sprache zur Beschreibung des sequenziellen Analyseansatzes für die primären und sekundären Endpunkte hinzugefügt • Identifizierte Behandlungskohorten basierend auf dem MYD88 Mutationsstatus: Kohorte 1 (MYD88-Mutation) und neu hinzugekommene Kohorte 2 (MYD88-Wildtyp) • Das Einschlusskriterium wurde hinzugefügt, um klarzustellen, dass behandlungsnaive Patienten als ungeeignete Kandidaten für eine Intensivtherapie betrachtet wurden • Hinzufügung des Einschlusskriteriums, dass eine messbare Erkrankung erforderlich ist, in Übereinstimmung mit dem primären Ziel der Ansprechrates • Zusätzliche Klärung für Wirksamkeitsbeurteilungen anlässlich des Haltens von Studienmedikamenten und Plasmapherese Amendment 2 (08. Mai 2017)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Rationale der Studie, Nutzen/Risiko-Bewertung und Dosisbegründung hinzugefügt • Aktualisierung des Zeitplans für die Beurteilung des Ansprechens auf alle 4 Wochen (jeden Zyklus) • Die Screening-Phase wurde auf bis zu 35 Tage vor der Randomisierung erhöht • EQ-5D zur Bewertung der Lebensqualität hinzugefügt • Aktualisierung des Zeitpunkts der Knochenmarkuntersuchung für das Vorhandensein von MW • Klarstellung der Studienpopulation durch Definitionen für rezidiert/refraktär • Klarstellung, dass bis zu 20 % der Patienten therapie-naiv gewesen sein können • Aktualisierung der Zulassungskriterien, um klarzustellen, dass Patienten mit rezidiertem/refraktärem oder therapie-naivem MW vom behandelnden Arzt als ungeeignet für eine Standard-Chemoimmuntherapie eingestuft werden können • Klarstellung der Verblindung des Independent Review Committee und des DMC • Klarstellung der Dosismodifikation, so dass die Studienmedikation für bis zu 2 aufeinanderfolgende Zyklen zurückgehalten werden kann und dass mehr als 1 Medikamentenhalt im Verlauf der Studie erlaubt ist • Das ECHO/MUGA wurde aus den Screening- und Ausschlusskriterien entfernt • Hinzufügung des Erfordernisses einer Bestätigung der Krankheitstransformation durch eine Biopsie • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse hinzugefügt • Formulierung zu Schwangerschaft und Empfängnisverhütung aktualisiert <p>Amendment 3 (02. Februar 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte die Gesamtzahl der Patienten auf ca. 210. Kohorte 1 umfasste ca. 150 rezidierte/refraktäre und 38 behandlungs-naive Patienten mit einer MYD88-Mutation. Kohorte 2 umfasste ca. 22 Patienten mit einem MYD88-Wildtyp. • Überarbeitung der statistischen Analysemethoden für die Analyse von rezidierten/refraktären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit einer MYD88 Mutation Änderung des Zeitpunkts der Zwischenanalyse auf 6 Monate nach der Randomisierung der ersten 50 rezidierten/refraktären Patienten in Kohorte 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Überlegungen zur Stichprobengröße, um die Power zu haben, den primären Endpunkt in Kohorte 1 rezidierten/refraktären Analysis Set zu testen • Der Zeitpunkt der primären Analyse wurde von 9 Monaten auf 12 Monate geändert • Hinzufügen einer Bewertung der Auswirkungen der Plasmapherese auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib als neues exploratives Ziel und Endpunkt • Überarbeitung der Richtlinien für Zanubrutinib und Ibrutinib zur Dosisanpassung, -reduktion und -absetzung • Ventrikuläre Arrhythmie als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse hinzugefügt • Überarbeitung der Definition von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen, um mit anderen Protokollen konsistent zu sein • Klarstellung, dass die Bewertung der extramedullären Erkrankung die Bewertung der Splenomegalie und nicht der Organomegalie beinhaltet • Klarstellung, dass die Infektionsprophylaxe gemäß den institutionellen Standards erfolgt • Klarstellung, wann die Verwendung von Kortikosteroiden verboten ist • Hinzufügung, dass alle behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis zum Abklingen oder zur Stabilisierung verfolgt werden sollten • Die Nachbeobachtung der Wirksamkeit sollte fortgesetzt werden, auch wenn ein Patient nach der letzten Dosis des Arzneimittels eine neue Krebstherapie für MW begonnen hat • Ergänzung, dass Patienten, die nach Fortschreiten der Erkrankung weiterhin von Zanubrutinib profitierten, nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor oder dem Beauftragten in der Studie verbleiben konnten • Wiederaufnahme von ECHO/MUGA-Bewertungen beim Screening und wenn klinisch indiziert <p>Amendment 4 (21. September 2018)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) die lokalen Verschreibungsrichtlinien für spezifische Anweisungen zur Änderung der Ibrutinib-Dosis zu beachten sind • Die Hinweise zu QT/QTc-verlängernden Arzneimitteln wurden entfernt. • Die Liste der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurde entfernt, einschließlich der Protokolldefinitionen und der damit verbundenen Anforderungen für eine beschleunigte Berichterstattung • Aktualisierte Daten der Phase-1-First-in-Human-Studie • Die maximale Anzahl der Wiederholungen eines fehlgeschlagenen Screening-Tests wurde auf 1 Mal präzisiert Die Anleitung zur Meldung von Überdosierungen wurde aktualisiert • Ergänzung von Hinweisen über das Potenzial für opportunistische Infektionen bei Patienten mit hämatologischen Malignomen, insbesondere bei Patienten, die zuvor eine lymphozytenabbauende Chemotherapie oder eine längere Kortikosteroid-Exposition erhalten haben • Es wurde hinzugefügt, dass Patienten, die nach dem Fortschreiten der Erkrankung in der Studie verblieben sind, während der Behandlungsphase weiterhin die geforderten Untersuchungen durchführen • Es wurde klargestellt, dass der Serum-IgM-Wert an Tag 1 des Zyklus 1 als Ausgangswert für alle Untersuchungen diene, außer bei Patienten, die sich einer Plasmapherese unterzogen hatten • Es wurde klargestellt, dass die Untersuchungen während der gesamten Studie im gleichen Labor und mit der gleichen Methodik durchgeführt wurden • Es wurde klargestellt, dass Patienten mit neuen Krankheitssymptomen objektive Beweise für ein Fortschreiten der Krankheit gemäß den krankheitsspezifischen Ansprechkriterien dokumentieren. • Es wurde klargestellt, dass die körperliche Untersuchung im Rahmen der Tumorbeurteilung auch die Beurteilung des Vorhandenseins und des Ausmaßes vergrößerter Lymphknoten und der Splenomegalie umfassen sollte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass EKGs zu jedem Untersuchungszeitpunkt in dreifacher Ausführung durchgeführt werden müssen • Klärung der Vorgehensweise bei der Probenentnahme für Kryoglobulin, Serum-Immunglobuline und Immundefizienz bei Patienten mit Kryoglobulinämie beim Screening • Klarstellung, dass die klinische Signifikanz einer Labortest-Anomalie im Ermessen des Untersuchers liegt <p>Amendment 5 (26. August 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierte Maßnahmen, die bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung zu ergreifen sind • Klarstellung, dass Kapseln oder andere Darreichungsformen und Stärken für Ibrutinib erlaubt sind • Klarstellung, dass bei Verwendung von hormonellen Verhütungsmitteln auch eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet worden sein muss • Abschnitt zu Dosismodifikationen für Zanubrutinib bei gleichzeitiger Verabreichung mit starken/moderaten CYP3A-Inhibitoren/Induktoren hinzugefügt • Klärung der mit Vorsicht zu verwendenden Medikamente • Klärung der Verwendung von Wirksamkeitskriterien mit und ohne Berücksichtigung der extramedullären Erkrankung • Klarere Anweisungen für CT-Scans nach der Basislinie • Aktualisierte Listen von moderaten und starken CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren <p>Änderungen an den geplanten Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das hierarchische Testverfahren des primären Endpunkts (VGPR/CR-Rate) beinhaltet einen Nicht-Unterlegenheits-Test mit der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -4,5% vor dem Überlegenheits-Test, der in einen frühen Entwurf des SAP aufgenommen worden war. Die Grenze von -4,5 % wurde vor der unverblindeten Analyse mithilfe des Ansatzes einer festen Grenze von 95 % für den geschätzten Behandlungseffekt von Ibrutinib auf der Grundlage von zwei Ibrutinib-Monotherapiestudien (Trean et al., 2015b, Dimopoulos et al., 2017) ermittelt. Der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nichtunterlegenheitstest wurde nach Gesprächen mit der US-amerikanischen FDA vor der unverblindeten Analyse aus den geplanten Analysen im finalen SAP entfernt, der Test wurde jedoch als Post-hoc-Analyse durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Timing der primären Wirksamkeitsanalyse wurde so aktualisiert, dass sie mindestens 15 Monate nach Abschluss der Rekrutierung von 90% der Patienten in der Subpopulation der rezidivierten/refraktären Studienteilnehmer stattfindet. Zu diesem Zeitpunkt wurde erwartet, dass 90% der Patienten in Kohorte 1 mindestens 19 Monate medianen Studienverlauf haben würden, was als ausreichend angesehen wurde, um eine bessere Ansprechrate von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib zu zeigen. • Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den sekundären Endpunkt, die MRR, wurde von 8% auf 12% geändert. • Die Teststrategie und die Multiplizitätsanpassung für die Hypothesen des primären Endpunkts wurden hinzugefügt, um einen formalen und strengen Testrahmen zu schaffen. • Die Altersgruppe (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre) wurde als Kovariate in der stratifizierten Analyse der primären und sekundären Endpunkte hinzugefügt, da sie als wichtiger prognostischer Faktor angesehen wurde und als eine von 5 Variablen in das endgültige prädiktive Modell der IPSS-MW aufgenommen wurde (Morel et al., 2009). • Der Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wurde hinzugefügt und wird etwa 48 Monate nach Studienbeginn durchgeführt. • Der unstratifizierte Test für den primären Endpunkt der VGPR/CR-Rate wurde nicht durchgeführt da die primäre Analyse des primären Endpunkts nicht signifikant war. • Der Nicht-Unterlegenheits-Test für den sekundären Endpunkt der Hauptansprechrate durch das IRC wurde weder in der im Protokoll vorgesehenen Subgruppe der rezidivierten/refraktären Studienteilnehmer noch im Per-Protocol Analysis Set analysiert, da der primäre Endpunkt nicht signifikant war; daher war der Test des sekundären Endpunkts nur deskriptiv. Die Sensitivitätsanalyse zur Schätzung der gemeinsamen Risikodifferenz in der Hauptansprechrate nach Mantel-Haenszel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unter Verwendung des Nullvarianzschätzers wurde aus demselben Grund nicht durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die IgM-Reduktion über die Zeit wurde auch durch ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen und einer AUC-Analyse analysiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p><u>Krankheitsbezogene Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem MW <ul style="list-style-type: none"> • Klinische und definitive histologische Diagnose von MW: Die Patienten müssen entweder eine rezidierte/refraktäre Erkrankung gehabt haben oder Therapie naiv gewesen sein und von ihrem behandelnden Arzt als ungeeignet für Standard-Chemoimmuntherapien angesehen worden sein. • Für Patienten, die keine vorherige Therapie für MW erhalten hatten: "Ungeeignet" für die Behandlung mit einer Standard-Chemoimmuntherapie muss ein ärztlich festgelegter Status auf der Grundlage von Komorbiditäten und Risikofaktoren gewesen sein. Die Ärzte mussten das/die Organsystem(e) und den/die spezifischen Grund/Gründe angeben und dokumentieren, warum der Patient als ungeeignet erachtet wurde. Die Patientenpräferenz erfüllte nicht die Voraussetzung dafür, dass ein behandlungsunwilliger Patient für eine Behandlung mit einer Standard-Chemoimmuntherapie ungeeignet ist. 2. Erfüllung von mindestens 1 Kriterium für die Behandlung nach den Kriterien des Konsensuspanels des IWWM-7 (Dimopoulos et al., 2014) 3. Nachweisbare Erkrankung definiert durch monoklonales IgM > 0,5 g/dL im Serum 4. Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation einen Rückfall erlitten, waren teilnahmeberechtigt, wenn sie mindestens 3 Monate nach der Transplantation und nach allogener Transplantation, wenn sie mindestens 6 Monate nach der Transplantation waren. Um nach einem der beiden Transplantationstypen teilnahmeberechtigt zu sein, sollten die Patienten keine aktiven Infektionen oder im Falle eines allogenen Transplantatrezidivs keine aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung jeglichen Grades

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und keine chronische Graft-versus-Host-Erkrankung, mit Ausnahme einer leichten Haut-, Mund- oder systemische Immunsuppression, haben.</p> <p>5. Lebenserwartung von > 4 Monaten</p> <p><u>Laboratorische Einschlusskriterien:</u></p> <p>6. Angemessene Knochenmarkfunktion definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Anzahl an Neutrophilen > 750 Zellen/mm³ (0,75 x 10⁹/L), unabhängig von einer Gabe von Wachstumsfaktoren innerhalb der letzten 7 Tage vor Studienbeginn • Thrombozyten ≥ 50 x 10⁹/L, unabhängig von Wachstumsfaktorunterstützung oder Transfusion innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn • Serum Aspartat Transaminase (AST) oder Alanin Transaminase (ALT) < 3,0 x der oberen Grenze des Normalbereichs <p>7. Geschätzte Kreatin-Clearance ≥ 30 mL/min (geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Gleichung oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate aus der Modification of Diet in Renal Disease), basierend auf idealer Körpermasse</p> <p>8. Bilirubin ≤ 1,5 x obere Grenze des Normalbereichs (außer die Erhöhung des Bilirubinwertes ist auf das Gilbert's Syndrom zurückzuführen)</p> <p>9. International normalized ratio ≤ 1,5 x obere Grenze des Normalbereichs und aktivierte partielle Thromboplastinzeit ≤ 1,5 x obere Grenze des Normalbereichs. Patienten mit Faktorinhibitoren, die die Prothrombinzeit/aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängerten, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen, oder solche mit Lupus-Antikoagulanz oder erworbenem von-Willebrand-Syndrom aufgrund von MW können nach Rücksprache mit dem Prüfarzt und einem Vertreter des Studiensponsors eingeschlossen worden sein.</p> <p><u>Demografische Einschlusskriterien:</u></p> <p>10. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre</p> <p>11. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status ≤ 2</p> <p>12. In der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und die Anforderungen der Studie zu verstehen und einzuhalten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Andere Einschlusskriterien:</u></p> <p>13. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und nicht sterile Männer müssen vor der ersten Dosis des Arzneimittels, für die Dauer der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis des Arzneimittels hochwirksame Methoden der Geburtenkontrolle praktiziert haben. Zu diesen Methoden gehörten die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Barriere-Verhütungsmethode (einschließlich männlicher und weiblicher Barrieremethoden mit oder ohne Spermizid) plus eines der folgenden hormonellen Verhütungsmittel: <ul style="list-style-type: none"> - Kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Kontrazeption in Verbindung mit der Hemmung des Eisprungs (Oral, intravaginal oder transdermal) - Hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Gestagen, verbunden mit der Hemmung des Eisprungs (Oral, injizierbar, implantierbar) - Ein Intrauterinpeessar - Intrauterines Hormonfreisetzungssystem • Beidseitiger Eileiterverschluß • Vasektomierter Partner • Sexuelle Abstinenz (definiert als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während des gesamten mit der Studienbehandlung verbundenen Risikozeitraums, beginnend am Tag vor der ersten Dosis des Arzneimittels, für die Dauer der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis des Arzneimittels). Totale sexuelle Abstinenz sollte nur dann als Verhütungsmethode angewendet worden sein, wenn dies dem üblichen und bevorzugten Lebensstil der Patienten entsprach. Periodische Abstinenz (z.B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale, Post-Ovulations Methoden), Erklärung der Abstinenz für die Dauer der Exposition gegenüber dem des Prüfpräparates und der Entzug waren keine akzeptablen Methoden der Verhütung. <p>Zu beachten ist, dass die Barriere-Verhütung (einschließlich männlicher und weiblicher Barrieremethoden mit oder ohne Spermizid) nicht als hochwirksame Verhütungsmethode angesehen wurde, und wenn sie verwendet wurde, musste diese Methode in Kombination mit einer anderen akzeptablen, oben aufgeführten Methode angewendet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Exposition gegenüber einem BTK-Inhibitor 2. Anzeichen einer Krankheitstransformation zum Zeitpunkt des Studieneintritts 3. Kortikosteroide, die in antineoplastischer Absicht innerhalb von 7 Tagen verabreicht wurden, oder Chemotherapie, zielgerichtete Therapie oder Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen, oder Antikörper-basierte Therapie innerhalb von 4 Wochen nach Beginn des Arzneimittels der Studie 4. Größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der Studienbehandlung 5. Anhaltende Toxizität von \geq Grad 2 durch vorherige Krebstherapie (außer Alopezie, absolute Neutrophilenzahl [ANC] und Thrombozyten). Für ANC und Thrombozyten wurden die Einschlusskriterien #6 befolgt. 6. Vorgeschichte anderer aktiver Malignome innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, mit Ausnahme von (1) adäquat behandeltem In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses; (2) lokalisiertem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut; (3) früherem Malignom, das lokal begrenzt und mit kurativer Absicht behandelt wurde (Operation oder andere Modalität) 7. Derzeit aktive, klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung wie unkontrollierte Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz, eine Herzerkrankung der Klasse 3 oder 4 (kongestive Herzinsuffizienz) gemäß der Funktionsklassifikation der New York Heart Association oder ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der Untersuchung 8. QT korrigiert mit Fridericia's Formel (QTcF) Verlängerung (definiert als ein QTcF > 480 msec) 9. Aktive, klinisch signifikante Elektrokardiogramm (EKG)-Anomalien einschließlich eines atrioventrikulären Blocks zweiten Grades Typ II oder eines atrioventrikulären Blocks dritten Grades 10. Unfähigkeit, Kapseln zu schlucken oder Erkrankungen, die die Magen-Darm-Funktion erheblich beeinträchtigen, wie z. B. Malabsorptionssyndrom, Resektion des Magens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Dünndarms, symptomatische entzündliche Darmerkrankungen oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss</p> <p>11. Unkontrollierte aktive systemische Infektion oder kürzliche Infektion, die eine parenterale antimikrobielle Therapie erfordert, die ≤ 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen war</p> <p>12. Bekannte Infektion mit HIV oder serologischer Status, der eine aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion wie folgt widerspiegelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein von Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Anti-Hepatitis-B-Core-Antikörper (Anti-HBcAb). Patienten mit Vorhandensein von Anti-HBcAb, aber ohne Hepatitis-B-Oberflächenantigen, waren teilnahmeberechtigt, wenn Hepatitis-B-Virus-DNA nicht nachweisbar war und wenn sie bereit waren, sich einer monatlichen Überwachung auf Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung zu unterziehen. • Vorhandensein von Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörpern. Patienten mit Vorhandensein von HCV-Antikörpern waren teilnahmeberechtigt, wenn die HCV-RNA nicht nachweisbar war. <p>13. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>14. Jede lebensbedrohliche Krankheit, jeder medizinische Zustand, jede Funktionsstörung eines Organsystems, die Notwendigkeit einer starken Antikoagulation oder eine Blutungsstörung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährdet oder die Studie gefährden könnte</p> <p>15. Unfähigkeit zur Einhaltung der Studienabläufe</p> <p>16. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts Einnahme von Medikamenten, die starke Cytochrom P450, (CYP3A) Inhibitoren oder starke CYP3A-Induktoren sind</p> <p>17. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts, Einnahme von Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten</p> <p>18. Bekannte Blutung des zentralen Nervensystems oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn</p> <p>19. Beteiligung des zentralen Nervensystems durch MW. Patienten mit einer Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems müssen sich vor Studienbeginn einer Magnetresonanztomographie (MRT) und einer Liquorzytologie unterzogen haben, um zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dokumentieren, dass keine Anzeichen einer Erkrankung des zentralen Nervensystems vorliegen.</p> <p>20. Anamnestisch bekannte Unverträglichkeiten gegen die Wirkstoffe oder andere Bestandteile von Zanubrutinib oder Ibrutinib</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Multizentrisch, international, 60 Studienzentren in 12 Ländern</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl aktiver Studienzentren): Australien (11), Deutschland (2), Frankreich (1), Griechenland (1), Italien (9), Niederlande (2), Polen (4), Spanien (8), Schweden (1), Tschechische Republik (3), Vereinigtes Königreich (7) und Vereinigte Staaten (7)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Zanubrutinib oder Ibrutinib wurde wie verordnet ab Zyklus 1 Tag 1 bis zum Fortschreiten der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität oder Tod, Rücknahme der Einwilligung, Verlust der Nachbeobachtung oder Abbruch der Studie durch den Sponsor eingenommen.</p> <p>Studienteilnehmer mit MYD88 Mutation wurden in Kohorte 1 in einem der Studienarme A mit Zanubrutinib oder Studienarm B mit Ibrutinib randomisiert. Studienteilnehmer mit MYD88 Wildtyp (Kohorte 2) wurden nicht randomisiert und bekamen alle Zanubrutinib in Studienarm C.</p> <p>Kohorte 1: Studienarm A (Zanubrutinib): Zanubrutinib 160 mg (80 mg x 2 Kapseln) oral zweimal am Tag. Die Zeitdifferenz zwischen 2 aufeinanderfolgenden Dosen sollte mindestens 8 Stunden betragen.</p> <p>Kohorte 1: Studienarm B (Ibrutinib): Ibrutinib 420 mg (140 mg x 3 Kapseln oder in anderen geeigneten Darreichungsformen) oral einmal täglich gemäß der Fachinformation.</p> <p>Kohorte 2: Studienarm C (Zanubrutinib): Zanubrutinib 160 mg (80 mg x 2 Kapseln) oral zweimal am Tag. Die Zeitdifferenz zwischen 2 aufeinanderfolgenden Dosen sollte mindestens 8 Stunden betragen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	<p>Primäres Zielkriterium (Kohorte 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Wirksamkeit in Bezug auf die VGPR/CR-Ansprechraten von Zanubrutinib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>gegenüber Ibrutinib bei Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation</p> <p>Sekundäre Zielkriterien (Kohorte 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit in Bezug auf die MRR von Zanubrutinib und Ibrutinib bei Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation • Bewertung der Wirksamkeit von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation hinsichtlich der Dauer des Ansprechens und des progressionsfreien Überlebens • Weitere Bewertung des klinischen Nutzens und der Anti-Lymphom-Effekte von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Zanubrutinib und Ibrutinib bei Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation, gemessen an der Häufigkeit und dem Schweregrad von unerwünschten Ereignissen gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI). <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Anti-Krebs-Aktivität und Sicherheit von Zanubrutinib bei Patienten mit MW mit einem MYD88-Wildtyp (Kohorte 2) • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Zanubrutinib bei Patienten mit MW • Beurteilung des Einfluss der Plasmapherese auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib • Bewertung der Lebensqualität mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des EuroQol 5-Dimension Fragebogens (EQ-5D) bei Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation, die mit Zanubrutinib versus Ibrutinib behandelt wurden • Bewertung der Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen bei Patienten mit MW mit einer MYD88 Mutation, die mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib behandelt werden • Erforschung der Mechanismen der Krankheitsresistenz in Proben von Patienten mit MW, die nicht ansprechen, und von solchen, die einen Krankheitsrückfall aufweisen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung des Stichprobenumfangs basiert auf dem Vergleich des primären Endpunkts der CR- oder VGPR-Rate im Analyseset rezidivierten/refraktären in Kohorte 1. Unter der Annahme von $RRA=0,35$ und $RRB=0,15$, wobei RRA und RRB die CR- bzw. VGPR-Rate in Studienarm A und Studienarm B bezeichnen, ergibt sich mit 75 Probanden pro Studienarm (150 insgesamt) eine Power von 0,814 beim Testen von RRA gegenüber RRB im rezidivierten/refraktären -Analyseset in Kohorte 1 unter Verwendung einer normalen Annäherung an den Binomialtest mit einer zweiseitigen Signifikanz von 0,05. Unter der Annahme von $MRA=0,90$ und $MRRB=0,80$ beträgt die Power für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Zanubrutinib im rezidivierten/refraktären -Analyseset 96,8 %, wenn eine NI-Marge von 12% verwendet wird.</p> <p>Zusätzlich zu den 150 rezidivierten/refraktären Probanden werden ca. 20 % (38) behandlungs-naive Probanden mit MYD88-Mutation in Kohorte 1 eingeschlossen.</p> <p>Unter der Annahme, dass die MYD88 Mutation bei 90% der eingeschlossenen Studienteilnehmern vorhanden ist, werden insgesamt ca. 210 Studienteilnehmer in Kohorte 1 und Kohorte 2 zusammen eingeschlossen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Kohorte 1 (Studienarm A und B):</p> <p>Eine computergenerierte Randomisierungsliste mit den Werten der Stratifikationsfaktoren und den Zuordnungen zu den Studienarmen wurde von einem unabhängigen Statistiker erstellt, überprüft und genehmigt.</p> <p>Unabhängige Kohorte 2 (Studienarm C):</p> <p>Einarmig</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Kohorte 1 (Studienarm A und B):</p> <p>Stratifizierung der Randomisierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CXCR4-Mutationsstatus (CXCR4-WHIM, CXCR4-Wildtyp, fehlend) • Anzahl der vorherigen Therapien für MW (0, 1-3, > 3) <p>Kohorte 2 (Studienarm C):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einarmig
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	Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Das unabhängige DMC war nicht verblindet. Aufgrund des offenen Charakters der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A und B) während der laufenden Studie zu einer unerwünschten Verzerrung führen können, da die Möglichkeit bestand, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation unausgereifter, anfallender Daten vorgenommen wurden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A und B) zu minimieren.
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?	k.A.
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?	Kohorte 1 (Studienarm A mit Zanubrutinib und Studienarm B mit Ibrutinib): a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet (das IRC war verblindet) Kohorte 2 (Studienarm C mit Zanubrutinib): a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zanubrutinib und Ibrutinib zählen beide zu den BTK-Inhibitoren und zielen somit auf den gleichen Rezeptor
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Endpunkt Analyse: <u>Der Anteil der Patienten in jedem Arm von Kohorte 1, die entweder CR oder VGPR erreichen, wie vom IRC unter Verwendung einer Anpassung der bei der IWWM-6 aktualisierten Ansprechkriterien (Owen et al 2013; NCCN Guidelines 2015) bestimmt:</u> In den Analysen des primären Endpunkts werden die folgenden zwei Hypothesen zu Zanubrutinib im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleich zu Ibrutinib hinsichtlich der CR- bzw. VGPR-Rate getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib im RR-Analyse-Set; • Überlegenheit von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib im ITT-Analyse-Set. <p>Die beiden oben aufgeführten Hypothesen werden jeweils auf einem 1-seitigen Niveau von 0,025 unter Verwendung der hierarchischen Fixed-Sequence-Prozedur in der folgenden Reihenfolge zur Anpassung an die Multiplizität getestet: 1) Überlegenheit im RR Analysis Set; und 2) Überlegenheit im ITT Analysis Set. Die Studie ist positiv, wenn die Überlegenheit von Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib in der CR- oder VGPR-Rate im RR Analysis Set nachgewiesen wird.</p> <p>Die Überlegenheit des primären Endpunkts VGPR/CR-Rate wird mit dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test stratifiziert nach dem CXCR4-Status (WHIM vs. WT/missing), der vorherigen Therapielinien (1-3 vs. >3 für Analysen im rezidierten/refraktären Analysis Set; 0 vs. 1-3 vs. >3 für Analysen im ITT Analysis Set) und der Altersgruppe (<=65 vs. >65) mit einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 getestet. Wenn der 1-seitige p-Wert kleiner als 0,025 ist, wird geschlussfolgert, dass die VGPR/CR-Rate bei Zanubrutinib größer ist als die VGPR/CR-Rate bei Ibrutinib und dass das primäre Ziel erreicht wird.</p> <p>Das 95%-Konfidenzintervall (KI) für die gemeinsame Risikodifferenz nach Mantel-Haenszel (Mantel-Haenszel, 1959) wird unter Verwendung einer normalen Näherung und des Sato-Standardfehlers (Sato 1989) stratifiziert nach dem CXCR4-Status (WHIM vs. WT/fehlend), der vorherigen Therapielinie (1-3 vs. >3 für Analysen im rezidierten/refraktären Analysis Set; 0 vs. 1-3 vs. >3 für Analysen im ITT Analysis Set) und der Altersgruppe (<=65 vs. >65) erstellt.</p> <p>Die primäre Analyse der Überlegenheit im primären Endpunkt wird im RR Analysis Set erst mindestens 15 Monate nach Abschluss der 90%igen Rekrutierung im RR Analysis Set durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt werden 90% der Probanden der Kohorte 1 voraussichtlich mindestens 19 Monate Studiennachbeobachtung haben. Wenn die Überlegenheit der CR- oder VGPR-Rate im RR-Analyse-Set nachgewiesen wird, wird die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlegenheit der CR- oder VGPR-Rate im ITT-Analyse-Set weiter getestet.</p> <p>Es werden auch Analysen zum besten Gesamtansprechen durchgeführt. Das beste Ansprechen ist definiert als das beste Ansprechen, das vom Randomisierungs- oder Rekrutierungsdatum bis zum Datenstichtag oder dem Beginn neuer Krebstherapien aufgezeichnet wurde, je nachdem, was zuerst eintritt. Probanden ohne jegliche Bewertung des Ansprechens nach der Baseline (unabhängig vom Grund) werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Sekundäre Endpunkt Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben, definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache bei Patienten mit MYD88-Mutation MW (Kohorte 1) • Major-Response-Rate nach Bewertung durch das Independent Review Committee, definiert als der Anteil der Patienten, die CR, VGPR oder PR erreichen • Dauer des Ansprechens, wie vom unabhängigen IRC beurteilt, definiert als die Zeit von der ersten Feststellung des Ansprechens (CR, VGPR oder PR) (gemäß modifizierten IWWM-Kriterien) bis zur ersten Dokumentation eines Fortschreitens (gemäß modifizierten IWWM-Kriterien) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt • Rate der CR oder VGPR nach Beurteilung durch den Prüfarzt • Dauer des Ansprechens nach Einschätzung des Prüfarztes, definiert als die Zeit von der ersten Feststellung des Ansprechens (CR, VGPR oder PR) (gemäß modifizierten IWWM-Kriterien) bis zur ersten Dokumentation einer Progression (gemäß modifizierten IWWM-Kriterien) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt • PFS nach Bewertung durch das IRC, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung (gemäß modifizierten IWWM-Kriterien) oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt • Abklingen der behandlungsauslösenden Symptome, definiert als das Fehlen der Symptome, die den Beginn der Studienbehandlung ausgelöst haben (gemäß den IWWM-Behandlungsrichtlinien), zu einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beliebigen Zeitpunkt während der Studienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-Lymphom-Effekt, definiert als jede Verringerung der Knochenmarksbeteiligung durch lymphoplasmazytoide Lymphozyten und/oder der Größe der Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie durch CT-Scan, zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung <p>Explorative Endpunktanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antitumoraktivität von Zanubrutinib (d. h. CR-/VGPR-Rate, MRR, Gesamtansprechrage, PFS, Dauer des Ansprechens und Gesamtüberleben, wie vom IRC und vom Prüfarzt bewertet) bei Patienten mit MYD88-Wildtyp MW (Kohorte 2) • Sicherheit von Zanubrutinib (d. h. Auftreten, Schweregrad, Zeitpunkt und Ursache von unerwünschten Ereignissen gemäß NCI-CTCAE, Version 4.03) bei Patienten mit MYD88-Wildtyp MW (Kohorte 2) • MRR in Abhängigkeit vom CXCR4-Mutationsstatus (CXCR4-WHIM versus CXCR4WT) bei Patienten mit MYD88-Mutation MW (Kohorte 1) • Zeit bis zum Ansprechen, definiert als die Zeit von der Kohortenzuweisung bis zum Datum der ersten Dokumentation eines PR oder besser, entsprechend dem CXCR4-Mutationsstatus (CXCR4-WHIM versus CXCR4-Wildtyp) bei Patienten mit MYD88-Mutation MW (Kohorte 1) • Minimale Trogplasmakonzentration von Zanubrutinib (C_{min}) bei allen Patienten, die Zanubrutinib erhalten (Arme A und C) • Auswertung der PK-Parameter von Zanubrutinib während des Plasmaphereseverfahrens • Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie für MW mit Ausnahme der Studienmedikation bei Patienten mit MYD88-Mutation MW (Kohorte 1) • Veränderung der Lebensqualität, bewertet durch EORTC QLQ-C30 und EQ-5D bei Patienten mit MYD88-Mutation MW (Kohorte 1) • Nutzung medizinischer Ressourcen, gemessen an der Anzahl der Krankenhausaufenthalte, der Dauer der Krankenhausaufenthalte und der unterstützenden Pflege bei Patienten mit MYD88-Mutation MW (Kohorte 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Identifizierung potenzieller Resistenz-Biomarker und -Mechanismen; gepaarte Tumorbiopsie-Proben (vor Behandlungsbeginn und bei Rezidiv) wurden verwendet, um potenzielle Biomarker und Mechanismen zu identifizieren <p>Analyse der Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Häufigkeit, der Zeitpunkt und der Schweregrad (bewertet nach NCI-CTCAE, Version 4.03) von unerwünschten Ereignissen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wird eine Analyse der primären und ausgewählter sekundärer Endpunkte in Patientensubgruppen durchgeführt, die durch die folgenden demografischen Merkmale und Krankheitscharakteristika definiert sind: Geschlecht, Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre, > 75 Jahre, ≤ 75 Jahre), geografische Region (Australien/Neuseeland, Europa, Nordamerika), Anzahl der vorherigen Therapielinien (0, 1-3, ≥ 3 und rezidiert/refraktär, Therapie naiv), Baseline-ECOG-Performance-Status (0, ≥ 1), Baseline-CXCR4-Mutationsstatus mittels Sanger-Methode (WHIM, Wildtyp/fehlend), Baseline IgM-Spiegel (≤ 40 g/L, > 40 g/L), Baseline β -2-Mikroglobulin-Spiegel (≤ 3 mg/L, > 3 mg/L), Baseline Hämoglobin-Konzentration (≤ 110 g/L, > 110 g/L), Baseline Thrombozytenzahl ($\leq 100 \times 10^9/L$, $> 100 \times 10^9/L$), Baseline Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung (ja, nein), und MW IPSS (niedrig, mittel versus).
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>Studienarm A (Zanubrutinib):</p> <p>a) n = 102 b) n = 101 c) n = 101</p> <p>Studienarm B (Ibrutinib):</p> <p>a) n = 99 b) n = 98 c) n = 98</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Studienarm A (Zanubrutinib):</p> <p>Patienten, die randomisiert wurden aber keine Behandlung erhalten haben (Grund): n = 1 (Krankheitsprogression)</p> <p>Patienten in Behandlung: n = 81</p> <p>Patienten mit Behandlungsabbruch: n = 20</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gründe für den Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n = 4 • Krankheitsprogression: n = 7 • Entschluss durch den Prüfarzt: n = 2 • Abbruch durch den Patienten: n = 5 • Anderer Grund: n = 2 Studienarm B (Ibrutinib): Patienten, die randomisiert wurden aber keine Behandlung erhalten haben (Grund): n = 1 (Krankheitsprogression) Patienten in Behandlung: n = 77 Patienten mit Behandlungsabbruch: n = 21 Gründe für den Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n = 9 • Krankheitsprogression: n = 5 • Entschluss durch den Prüfarzt: n = 4 • Abbruch durch den Patienten: n = 0 • Anderer Grund: n = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 25. Januar 2017 Datenschnitt: 31. August 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010. WHIM: Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektion und Myelokathexis Syndrom; IRC: unabhängiges Überprüfungsgremium (engl. Independent Review Committee), MW: Morbus Waldenström; CR: kompletten Ansprechrates (engl. complete response); PFS: progressionsfreies Überleben; IWWM: International Workshop on WM; VGPR: sehr guten Teilansprechrates (engl. very good partial response); DMC: Datenüberwachungsausschuss (engl. Data Monitoring Committee); BTK: Bruton-Tyrosinkinase; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; ANC: absolute Neutrophilenzahl; EKG: Elektrokardiogramm; AST: Serum Aspartat Transaminase; ALT: Alanin Transaminase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MRT: Magnetresonanztomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30		

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

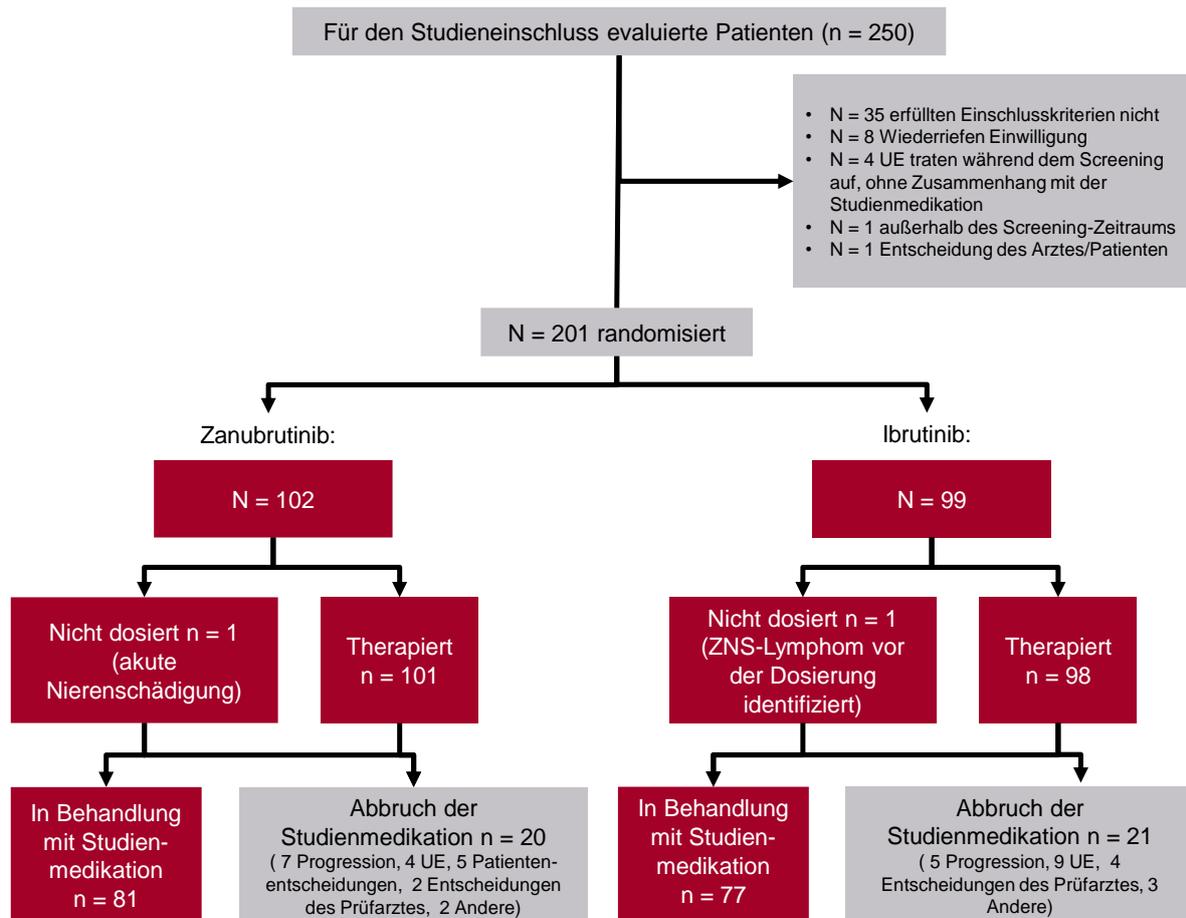


Abbildung 4-23: Patientenfluss in der Studie ASPEN, basierend auf Tam et al. (2020)

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 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ASPEN Studie

Studie: ASPEN - 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 (WM)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht BGB-3111-302 (ASPEN) vom 30.06.2020: 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 (WM) (BeiGene, 2020)	A
Studienprotokoll Amendment 5.0 BGB-3111-302 (ASPEN) vom 26.08.2019: 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 (WM) (BeiGene, 2019a)	B
Statistischer Analyseplan Version 1.0 BGB-3111-302 (ASPEN) vom 18.10.2019: 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 (WM) (BeiGene, 2019b)	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:

Es handelt sich um eine Open-Label, randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische und in Parallelgruppen organisierte Phase III Studie (A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Studienteilnehmer mit MW mit einer MYD88 Mutation der Kohorte 1 werden mit Hilfe eines Interactive Response Technology (IRT)-Systems nach dem Status der Stratifizierungsfaktoren im Zuteilungsverhältnis 1:1 entweder zum Studienarm mit Zanubrutinib oder Studienarm mit Ibrutinib randomisiert. Die Stratifizierung der Randomisierung wurde nach CXCR4-Mutationsstatus (CXCR4-WHIM, CXCR4-Wildtyp, fehlend) und Anzahl der vorherigen Therapien für MW (0, 1-3, > 3) durchgeführt.

Die Studienteilnehmer mit MW mit einem MYD88- Wildtyp der Kohorte 2 wurden gleichzeitig zur Randomisierung der Kohorte 1 mit Hilfe des IRT-Systems für die Behandlung mit Zanubrutinib ausgewählt.

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:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das unabhängige Überprüfungsgremium (engl. *Independent Review Committee* = IRC) war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

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:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Verzerrungspotentiale durch das Open-Label-Design der Studie wurden durch ein IRC adressiert, welches gegenüber der Studienbehandlung verblindet war. Da der unabhängige Datenüberwachungsausschuss nicht verblindet war wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt. (A, B)

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Gesamtüberleben somit adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auf Grund des Open-Label-Designs wird als niedrig eingestuft, weil der Eintritt des Todes frei von Subjektivität gemessen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diesen Endpunkt somit adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Das progressionsfreie Überleben kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden. Die Berichterstattung der Prüfer ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt. Da das IRC gegenüber der Studienmedikation verblindet war, ist diese Erhebung potenziell nicht verzerrt. In den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.2 wird für den Endpunkt progressionsfreies Überleben sowohl die Erhebungen der Prüfer, als auch die Erhebung des IRC berichtet. Eine potenzielle Verzerrung bei der Erhebung durch die Prüfer könnte sich aus vorgezogenen oder verspäteten Kontrollbesuchen ergeben. Für diesen Endpunkt werden die Erhebungen der Prüfer nicht für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidity – Progressionsfreies Überleben“ nach der Bewertung des IRC wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet

Endpunkt: Morbidität (Zeit bis zur nachfolgenden Therapie)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diesen Endpunkt somit adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da die Einleitung einer nachfolgenden Therapie eine gemeinsame Entscheidung des Prüfarztes und des Patienten voraussetzt, ist die Erhebung dieses Endpunkts potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Endpunkte, welche sich auf die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens beziehen, werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da der Fragebogen EORTC QLQ-C30 durch Patienten berichtet wird, ist die Erhebung der entsprechenden Endpunkte durch diesen Fragebogen potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte, welche sich auf die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens beziehen, wurde daher insgesamt mit hoch bewertet

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diesen Endpunkt somit adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Da der Fragebogen EORTC QLQ-C30 durch Patienten berichtet wird, ist die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands durch diesen Fragebogen potenziell durch das Open-Label-Design verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand – EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit hoch bewertet

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein Open-Label-Design verwendet, da eine Verblindung durch die unterschiedliche Verabreichung sowie Applikationsform zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib als nicht möglich erachtet wurde. Das IRC war gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss war nicht verblindet. Aufgrund des Open-Label-Design der Studie hätte der Zugang zu aggregierten Datenzusammenfassungen mit der tatsächlichen Zuweisung der Studienbehandlung zu den randomisierten Armen (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) während der laufenden Studie möglicherweise zu einer unerwünschten Verzerrung geführt. Es bestand die Möglichkeit, dass inkonsistente Abfragen bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungen oder eine Überinterpretation von unreifen, noch entstehende Daten vorgenommen werden. Es wurde ein Plan zum Schutz der Datenintegrität erstellt, der die Schritte beschreibt, die vor der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse der Wirksamkeit unternommen wurden, um diese potenziellen Verzerrungen für den randomisierten Teil der Studie (Kohorte 1: Studienarm A [Zanubrutinib] versus Studienarm B [Ibrutinib]) zu minimieren. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Erhebungen zur Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikationen werden in der SAS-Population durchgeführt. Die SAS-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis von Zanubrutinib oder Ibrutinib erhalten haben. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Gesamtüberleben somit adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auf Grund des Open-Label-Designs wird als niedrig eingestuft, weil der Eintritt eines unerwünschten Ereignisses frei von Subjektivität gemessen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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:
