

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag

Modul 4A

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	20
Abkürzungsverzeichnis.....	22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik	59
4.2.1 Fragestellung	59
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	65
4.2.3 Informationsbeschaffung	67
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	68
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	72
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	74
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.	77
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	77
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	78
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	91
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	92
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	95
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	98
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	105
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	106
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	107
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	112
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	115
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	129
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	130
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	132
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	133
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	146
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	297
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT	369
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	406

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	1006
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	1028
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	1028
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	1099
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	1099
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	1100
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	1100
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien... 1100	
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	1101
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	1102
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	1102
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	1102
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	1104
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	1106
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1106
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	1107
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	1108
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	1118
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	1119
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	1119
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	1123
4.3.2.3.3.3	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	1135
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	1142
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	1144
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1150
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	1150
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1152
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	1193
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	1194
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	1194
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	1194
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	1195
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	1195
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	1196
4.7	Referenzliste.....	1198
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		1209
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		1224
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		1229

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	1232
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT und weitere Untersuchungen	1283
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	1329

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: CLL Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie	28
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung	30
Tabelle 4-3: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien.....	35
Tabelle 4-4: CLL Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie	60
Tabelle 4-5: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien.....	61
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	65
Tabelle 4-7: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	77
Tabelle 4-8: Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden.....	90
Tabelle 4-9: Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten PFS, OS und gesundheitsbezogene Lebensqualität	93
Tabelle 4-10: Subgruppenanalysen der Studien PCYC-1112-CA, CLL3001 und PCYC-1102-CA	96
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität.....	133
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PCYC-1112-CA.....	135

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie CLL3001	136
Tabelle 4-24: Ergebnisse des indirekten Vergleichs PCYC-1112-CA vs. CLL3001, Endpunkt Gesamtüberleben	141
Tabelle 4-25: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	146
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-28: Ergebnisse des indirekten Vergleichs PCYC-1112-CA vs. CLL3001, Endpunkt progressionfreies Überleben	152
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Ansprechen.....	156
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	159
Tabelle 4-32: Operationalisierung von krankheitsbezogenen Symptomen.....	163
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbezogene Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-34: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Schweregrad bei <i>Screening</i> , Studie PCYC-1112 und CLL3001	165
Tabelle 4-35: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 1 Grad seit erster Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-36: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 2 Grad seit erster Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität anhand EORTC QLQ-C30.....	195
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-39: <i>Compliance</i> für den EORTC QLQ-C30	197
Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PCYC-1112-CA).....	200
Tabelle 4-41: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL3001)	205
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte.....	207
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte.....	221
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte.....	235

Tabelle 4-45: Operationalisierung von EQ-5D-5L	255
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-47: <i>Compliance</i> für den EQ-5D-5L	257
Tabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PCYC-1112-CA und CLL3001).....	260
Tabelle 4-49: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PCYC-1112-CA und CLL3001).....	265
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (EQ-5D-5L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-51: Operationalisierung von hämatologischer Verbesserung	282
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hämatologische Verbesserung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-53: Ergebnisse für hämatologische Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	284
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren in der Studie PCYC-1112-CA.....	292
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren in der Studie CLL3001	293
Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACIT-Fatigue	297
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-58: <i>Compliance</i> bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung (FACIT-Fatigue)	299
Tabelle 4-59: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PCYC-1112-CA und CLL3001).....	301
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (FACIT-Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303
Tabelle 4-61: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30.....	311
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312
Tabelle 4-63: <i>Compliance</i> für den EORTC QLQ-C30	313
Tabelle 4-64: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PCYC-112-CA).....	316
Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL3001)	319
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte.....	321

Tabelle 4-67: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte.....	332
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte.....	344
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Lebensqualität anhand von EORTC-QLQ CLL16 ..	359
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	360
Tabelle 4-71: <i>Compliance</i> für den EORTC QLQ-CLL16	361
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EORTC CLL16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001	363
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Nebenwirkungen	369
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	370
Tabelle 4-75: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	372
Tabelle 4-76: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignissen $\geq$ CTC-Grad 3 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	380
Tabelle 4-77: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	386
Tabelle 4-78: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	391
Tabelle 4-79: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht der Nebenwirkungen	395
Tabelle 4-80: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUE und UE von besonderem Interesse	397
Tabelle 4-81: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht der Nebenwirkungen $\geq$ CTC-Grad 3 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) mit einer EAIR $\geq 1,00$ in mind. einem Therapiearm.....	398
Tabelle 4-82: Detaillierte Analyse <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> (PCYC-1112-CA).....	402
Tabelle 4-83: Detaillierte Analyse <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> mit $n \geq 5$ (PCYC-1112-CA).....	402
Tabelle 4-84: Detaillierte Analyse <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> (CLL3001) .	404
Tabelle 4-85: Detaillierte Analyse <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> mit $n \geq 5$ (CLL3001).....	404
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	407

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	411
Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA; Gesamtpopulation	414
Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt Gesamtansprechen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	417
Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt Gesamtansprechen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	420
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	422
Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	425
Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt Gesamtansprechen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	426
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	428
Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	430
Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg auf Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	433
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad (PCYC-1112-CA) Gesamtpopulation	434
Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Gesamtpopulation	437
Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Gesamtpopulation	443
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad (PCYC-1112-CA) Subpopulation del17p	446
Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt Krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Subpopulation del17p	449

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt Krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Subpopulation del17p	458
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad (PCYC-1112-CA) Subpopulation doppelt refraktär	460
Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Subpopulation doppelt refraktär	463
Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Subpopulation doppelt refraktär	470
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	472
Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	476
Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	481
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	484
Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	487
Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p.....	492
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär.....	494
Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	497
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Senkung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Gesamtpopulation PCYC-1112-CA	501
Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	505
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	511
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID- Senkung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	516
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID- Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p.....	520

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID-Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	525
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID- Senkung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Subpopulation doppelt refraktär, PCYC-1112-CA.....	528
Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Subpopulation doppelt refraktär, PCYC-1112-CA	531
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Subpopulation doppelt refraktär, PCYC-1112-CA	536
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	537
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	541
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	545
Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA.....	549
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	569
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung, EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> (7 Punkte), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt	578
Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte) mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> , Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt.....	581
Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte) mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> , Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt	584
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (7 Punkte) EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> , Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt.....	586
Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $0,05 > p \leq 0,20$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> ; Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt	589
Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> ; Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär , 9-Monats-Datenschnitt	594

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	596
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p, 9-Monats-Datenschnitt.....	600
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt	603
Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EQ-5D-5L (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA.....	607
Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EQ-5D-5L (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA	630
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	638
Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	641
Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	646
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p.....	648
Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	650
Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA	654
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär.....	655
Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	657
Tabelle 4-147: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (4 Punkte) FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt.....	658
Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (4 Punkte) mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt.....	661
Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (4 Punkte) mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie	

PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt	665
Tabelle 4-150: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (4 Punkte) FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt	666
Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (4 Punkte) mit Hinweis auf Effekmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt	668
Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (4 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt.....	672
Tabelle 4-153: Ergebnisse der Interaktionstests für FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt	673
Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA	675
Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA	677
Tabelle 4-156: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	679
Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	682
Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	690
Tabelle 4-159: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	693
Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p.....	695
Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p.....	701
Tabelle 4-162: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	705
Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär.....	707
Tabelle 4-164: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	712

Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	715
Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation.....	720
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	722
Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p.....	724
Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p.....	727
Tabelle 4-170: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	729
Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär.....	731
Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär.....	732
Tabelle 4-173: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation	733
Tabelle 4-174: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p	735
Tabelle 4-175: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär	738
Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA.....	740
Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA.....	753
Tabelle 4-178: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, 9-Monats-Datenschnitt	759
Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkt Nebenwirkungen, Gesamtpopulation, 9-Monats-Datenschnitt.....	762
Tabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, Endpunkt Nebenwirkungen, Gesamtpopulation, 9-Monats-Datenschnitt	766
Tabelle 4-181: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p, 9-Monats-Datenschnitt	770

Tabelle 4-182: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$) bei dem Endpunkt Nebenwirkungen für die Subpopulation del17p der Studie PCYC-1112-CA (9-Monatsdatenschnitt).	772
Tabelle 4-183: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär, neun Monats-Datenschnitt.....	775
Tabelle 4-184: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$) bei dem Endpunkt Nebenwirkungen für die Subpopulation doppelt refraktär der Studie PCYC-1112-CA (9-Monatsdatenschnitt).	777
Tabelle 4-185: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer, Studie CLL3001	781
Tabelle 4-186: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer, Studie CLL3001	785
Tabelle 4-187: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001	788
Tabelle 4-188: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer, Studie CLL3001	790
Tabelle 4-189: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001	793
Tabelle 4-190: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad, Studie CLL3001	794
Tabelle 4-191: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Studie CLL3001	798
Tabelle 4-192: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Studie CLL3001	803
Tabelle 4-193: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001.....	807
Tabelle 4-194: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001	813
Tabelle 4-195: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID Anstieg (10 Punkte)EORTC, Symptome, Studie CLL3001	825
Tabelle 4-196: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Senkung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001.....	829
Tabelle 4-197: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001	834
Tabelle 4-198: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001	842

Tabelle 4-199: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001, Gesamtpopulation	847
Tabelle 4-200: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001, Gesamtpopulation.....	853
Tabelle 4-201: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001, Gesamtpopulation.....	866
Tabelle 4-202: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> (7 Punkte), Studie CLL3001	878
Tabelle 4-203: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte); $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> , Studie CLL3001	882
Tabelle 4-204: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> , Studie CLL3001	884
Tabelle 4-205: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i> , Studie CLL3001	885
Tabelle 4-206: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und <i>Utility Score</i>	889
Tabelle 4-207: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L und FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001	891
Tabelle 4-208: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EQ-5D-5L und FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001	897
Tabelle 4-209: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EQ-5D-5L und FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001	914
Tabelle 4-210: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001	925
Tabelle 4-211: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001	928
Tabelle 4-212: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001.	933
Tabelle 4-213: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt FACIT-Fatigue (Verbesserung und Verschlechterung (4 Punkte), Studie CLL3001	936
Tabelle 4-214: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung; $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001	939
Tabelle 4-215: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (4 Punkte); $< 0,05$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001	940
Tabelle 4-216: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung; $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001	941
Tabelle 4-217: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (4 Punkte);, $p < 0,05$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001	943

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001.....	944
Tabelle 4-219: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001.....	948
Tabelle 4-220: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001	955
Tabelle 4-221: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001.....	956
Tabelle 4-222: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001	960
Tabelle 4-223: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001	967
Tabelle 4-224: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001	970
Tabelle 4-225: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 > p \leq 0,20$ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001.....	974
Tabelle 4-226: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001.....	983
Tabelle 4-227: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001	989
Tabelle 4-228: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001	993
Tabelle 4-229: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001	1003
Tabelle 4-230: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien.....	1006
Tabelle 4-231: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	1029
Tabelle 4-232: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche	1029
Tabelle 4-233: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	1035
Tabelle 4-234: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	1037
Tabelle 4-235: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	1039
Tabelle 4-236: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	1042
Tabelle 4-237: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche.....	1044
Tabelle 4-238: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche ...	1054
Tabelle 4-239: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	1055

Tabelle 4-240: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1056
Tabelle 4-241: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Mortalität	1056
Tabelle 4-242: Operationalisierung von Mortalität.....	1058
Tabelle 4-243: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche	1058
Tabelle 4-244: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1060
Tabelle 4-245: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1065
Tabelle 4-246: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (Netzwerk-Meta-Analyse).....	1070
Tabelle 4-247: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1072
Tabelle 4-248: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden- Endpunkt Morbidität.....	1072
Tabelle 4-249: Operationalisierung von Morbidität.....	1073
Tabelle 4-250: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche.....	1074
Tabelle 4-251: Ergebnisse für PFS aus RCT für indirekte Vergleiche	1074
Tabelle 4-252: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche	1077
Tabelle 4-253: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (Netzwerk-Meta-Analyse)	1078
Tabelle 4-254: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1079
Tabelle 4-255: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Nebenwirkungen.....	1079
Tabelle 4-256: Operationalisierung von Nebenwirkungen	1080
Tabelle 4-257: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT für indirekte Vergleiche	1081
Tabelle 4-258: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1082
Tabelle 4-259: Detaildarstellung der häufigsten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (neun Monats-Datenschnitt)	1085
Tabelle 4-260: Übersicht der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen PCYC-1112-CA und OMB114242 für Nebenwirkungen.	1093
Tabelle 4-261: Detaildarstellung der häufigsten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) für den indirekten Vergleich zwischen PCYC-1112-CA und OMB114242.	1095

Tabelle 4-262: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	1100
Tabelle 4-263: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	1100
Tabelle 4-264: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	1101
Tabelle 4-265: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	1103
Tabelle 4-266: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	1104
Tabelle 4-267: Studienpool - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1107
Tabelle 4-268: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1109
Tabelle 4-269: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1110
Tabelle 4-270: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1111
Tabelle 4-271: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1118
Tabelle 4-272: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1119
Tabelle 4-273: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1119
Tabelle 4-274: Operationalisierung von Morbidität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1124
Tabelle 4-275: Ergebnisse für Gesamtansprechrates, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1128
Tabelle 4-276: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1129
Tabelle 4-277: Ergebnisse für Zeit bis zum initialen/besten/kompletten Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1133
Tabelle 4-278: Ergebnisse für Ansprechdauer, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1134
Tabelle 4-279: Operationalisierung von Nebenwirkungen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1135
Tabelle 4-280: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1137
Tabelle 4-281: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	1137

Tabelle 4-282: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1140
Tabelle 4-283: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate (p-Werte ^a).....	1143
Tabelle 4-284: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 1a (CLL3001 und adjustierter indirekter Vergleich PCYC-1112-CA vs. OMB114242).....	1154
Tabelle 4-285: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 1b (PCYC-1112-CA).....	1165
Tabelle 4-286: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 2 (PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p)	1182
Tabelle 4-287: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	1193
Tabelle 4-288: Liste der eingeschlossenen Studie	1196
Tabelle 4-289: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1229
Tabelle 4-290: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem Brückenkomparator Ofatumumab.....	1230
Tabelle 4-291: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem Brückenkomparator Bendamustin plus Rituximab	1230
Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1112-CA	1283
Tabelle 4-293 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCI-32765CLL3001 (= CLL3001)	1294
Tabelle 4-294 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OMB14242	1305
Tabelle 4-295 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-1101.....	1314
Tabelle 4-296 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1102-CA	1319
Tabelle 4-297 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1112-CA	1330
Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL3001	1339
Tabelle 4-299 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OMB114242	1348
Tabelle 4-300 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-1101.....	1360
Tabelle 4-301 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1102-CA	1369

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: CLL Patientenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapien und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien	33
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population 1a)	109
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population 1b)	110
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population 2)	111
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (RPFST mit <i>Recensoring</i> , Log Rank-Test), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001)	140
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Analyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001)	140
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, PCYC-1112-CA (RESONATE) vs. CLL3001 (HELIOS)	142
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS ohne Zensierung bei <i>Cross-over</i>), Ibrutinib vs. Ofatumumab (PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, neun Monate)	144
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS ohne Zensierung bei <i>Cross-over</i>), Ibrutinib vs. Ofatumumab (PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, 18 Monate)	144
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (Hauptanalyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001)	151
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben, PCYC-1112-CA vs. CLL3001	153
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Ofatumumab (PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, neun Monate)	154
Abbildung 4-14: Detaildarstellung $UE \geq CTC$ Grad 3, Gesamtpopulation PCYC-1112-CA	389
Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche	1031
Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Brückenkompator Ofatumumab (Population 1a)	1032

Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Brückenkomparator Ofatumumab (Population 1b).....	1033
Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab (Population 1a)	1034
Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Ofatumumab	1057
Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur der Netzwerk-Meta-Analyse über den Brückenkomparator Ofatumumab	1057
Abbildung 4-21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1105
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für OS (therapienaiv und rezidivierend/refraktär) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen.....	1121
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für OS (del17p-Population) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen	1122
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für OS (PCYC-1103-CA) – weitere Untersuchungen.....	1123
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (therapienaiv und rezidivierend/refraktär) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen.....	1130
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (del17p-Population) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen	1131
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (PCYC-1103-CA) – weitere Untersuchungen.....	1132

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
ALT	Alanintransaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
anschl.	Anschließend
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartattransaminase
AU	Australien
BR	Bendamustin + Rituximab
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC(AE)	Common Terminology Criteria (for Adverse Events)
D	Tag
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
EAIR	Expositionsadjustierte Inzidenzrate

Abkürzung	Bedeutung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ	EuroQol
et al.	Et alii (und andere)
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDG	[18F]-fluorordeoxyglucose
FISH-Test	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung-Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/dL	Gramm pro Deziliter
ggf.	Gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IPCW	Inverse Probability Censoring Weights
IPE	Iterative Parameter Estimation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee

Abkürzung	Bedeutung
ITP	Idiopathische Thrombozytopeniepurpura
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	Intravenös
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWG	International Working Group
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LS-Mean	Least-Square-Mittelwert
M	männlich
MAIC	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
max.	maximal
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Mg	Milligramm
mind.	Mindestens
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode
Mo.	Monat
MRU	Medical Resource Utilization
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nPR	Nodular Partial Response
Nr.	Nummer

Abkürzung	Bedeutung
n. r.	Nicht relevant
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OSc	Overall Survival censored
p	Probability
PC	Physician's Choice
PCI	Pharmacoclytics
PD	Progressive Disease (progressive Erkrankung)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben)
p. o.	Per os (oral)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRL	Partial Response with Lymphocytosis (partiellles Ansprechen mit Lymphozytose)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
q. d.	Quaque die (einmal täglich)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Risk Ratio
s.	Seite
SAP	Statistischer Analyse Plan
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
SPD	Sum of the Product of the Tumor Diameters

Abkürzung	Bedeutung
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TP53	Tumorsuppressor-Gen 53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UIS	Utility Index Score
ULN	Upper Limit of Normal
US	United States
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
W	Weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
z. T.	Zum Teil
µL	Mikroliter

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

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms und der chronischen lymphatischen Leukämie nahm Janssen-Cilag am 05.11.2014 (2014-B-080/083) [1] sowie am 29.10.2015 (2015-B-123) [2] ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch. In diesem Gespräch hat der G-BA mehrere Teilpopulationen unterschieden, die Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für welche daher unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig anzusehen sind [1, 2].

Tabelle 4-1: CLL Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation		Zweckmäßige Vergleichstherapie
Rezidivierende oder refraktäre CLL		
1a	Chemotherapie angezeigt	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt
1b	Chemotherapie nicht angezeigt	Idelalisib oder <i>Best Supportive Care</i> (BSC)
Erstlinien-Therapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation		
2	Chemo-Immuntherapie ungeeignet	Idelalisib oder <i>Best Supportive Care</i> (BSC)

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* auf Grundlage jener klinischen Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden (Abschnitt 4.3.1.3).

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
- krankheitsbezogene Symptome
- hämatologische Verbesserung

Lebensqualität**Nebenwirkungen**Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V wird anhand der randomisierten Zulassungsstudie PCYC-1112-CA sowie der randomisierten Studie CLL3001 bewertet. Ergänzend werden die Daten der einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1102-CA und der einarmigen Folgestudie PCYC-1103-CA dargestellt.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von Janssen-Cilag. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO), *EU-Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* ergänzt wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [3]
		1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist		
		2	erwachsene Patienten mit einer unbehandelten CLL , die eine 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aufweisen, und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist		
2	Intervention^a	1a, 1b, 2	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
		1a ^a	Bendamustin + Rituximab		Brückenkompator für indirekten Vergleich
		1a, 1b ^a	Ofatumumab-Monotherapie		
3	Vergleichstherapie^c	1a	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab ^e	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie
		1b, 2	<i>Best Supportive Care</i> (BSC) oder Idelalisib ^e		
4	Endpunkt(e)^b	1a, 1b, 2	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerFO
5	Studientyp^c	1a, 1b, 2	randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien	gem. § 5 Abs. 3 VerFO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib)
6	Studiendauer	1a, 1b, 2	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar	klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.

Kriterium		Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	Publikationstyp ^d	1a, 1b, 2	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract	siehe Anforderungen der VerFO Abschnitt 4.2.2
a: Für indirekte Vergleiche mussten Studien den entsprechenden Brückenkomparator an Stelle des zu bewertenden Arzneimittels als Intervention aufweisen. b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-20, Tabelle 4-25, Tabelle 4-56, Tabelle 4-73, Tabelle 4-272, Tabelle 4-274 und Tabelle 4-279. c: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; die Kriterien Studientyp und Vergleichstherapie entfallen ggf.. d: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. e: Neben Studien, die als Vergleichsarm die genannte Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ oder „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“ verwendeten, konnten Studien eingeschlossen werden, die eine in der Indikation grundsätzlich zugelassene Therapie als Vergleichsarm enthielten. Abs.: Absatz; BSC: Best Supportive Care; RCT: Randomized Controlled Trial; SGB: Sozialgesetzbuch; VerFO: Verfahrensordnung					

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise:

Randomisierte kontrollierte Studien

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie PCYC-1112-CA und CLL3001 erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F). In die Beurteilung sind Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler, aber auch Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erschien und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Im nachfolgenden Schritt wurden das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen vorliegen, bei deren Behebung die Aussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Die eingeschlossene Studien wurde anhand des CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-E). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (*Allocation Concealment*), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Bewertungsgrundlage bildeten der Studienbericht und das Studienprotokoll.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurden berichtet. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage nur einer randomisierten klinischen Studie erfolgt.

Randomisierte kontrollierte Studien für indirekte Vergleiche

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der für einen indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie OMB114242 wurde entsprechend der Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt.

Weitere Untersuchungen

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des TREND-Statements 2004 (Items 2 bis 22) beschrieben und der Patientenfluss in einem *Flow-Chart* dargestellt (Tabelle 4-293). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention, Zielkriterien, Fallzahl, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der der Bewertung zugrunde liegenden Studie wurden berichtet. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Es wurden Subgruppenanalysen für prädefinierte prognostische Variablen durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern erscheint die Aussagekraft dieser Analysen jedoch begrenzt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Labelpopulation	Population 1a: Rezidierte/Refraktäre CLL Chemotherapie angezeigt	Population 1b: Rezidierte/Refraktäre CLL Chemotherapie nicht angezeigt	Population 2: Therapienaive CLL Del17p
G-BA zVT	Patientenindividuelle Chemotherapie	BSC oder <u>Idelalisib</u>	BSC oder <u>Idelalisib</u>
Studie	CLL3001 (Ibrutinib + BR vs. Placebo + BR) PCYC1112-CA vs. OMB114242 (Ibrutinib vs. <u>Physician's Choice</u>)	PCYC1112-CA (Ibrutinib vs. <u>Ofatumumab</u>) - Doppelt refraktäre Population - Gesamtstudienpopulation	PCYC1112-CA (Ibrutinib vs. <u>Ofatumumab</u>) - Del17p Population

Abbildung 4-1: CLL Patientenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapien und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien

Für die **Population 1a** wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Chemotherapie, wenn möglich in Kombination mit Rituximab festgelegt. Die Bewertung für die Population 1a erfolgt auf der Basis der Studien CLL3001 (HELIOS) gegenüber Bendamustin/Rituximab sowie einem indirekten Vergleich mit *Physician's Choice* anhand der Studien PCYC-1112-CA (RESONATE) und OMB114242 mit Ofatumumab als Brückenkomparator.

Die randomisierte doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie CLL3001 testete die Wirkung von der Kombinationstherapie Bendamustin/Rituximab (BR) und Ibrutinib gegen die Kombination aus BR und Placebo bei insgesamt 295 Patienten pro Studienarm. Betrachtet wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Primärer Endpunkt war das *Progressionsfreie Überleben*. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben*, *Ansprechen*, *Krankheitsbezogene Symptome*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*.

Des Weiteren wurde für die Studie PCYC-1112-CA ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt, der nach dem IQWiG Methodenpapier eine valide Methodik darstellt. Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Ibrutinib und der zVT *Physician's Choice* wurden die Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 herangezogen. Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Zulassungsstudie, in der Ibrutinib (n=195) gegen Ofatumumab (n=196) bei vorbehandelten CLL-Patienten getestet wird. Für den Vergleich über die Ofatumumab Brücke wurde die Studie OMB114242 identifiziert, die Ofatumumab (n=79) mit *Physician's Choice* (n=43) verglich und zudem ein mit der Studie PCYC-1112-CA vergleichbares Studiendesign sowie eine vergleichbare Studienpopulation aufweist. Der indirekte Vergleich konnte für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* durchgeführt werden.

Um die Robustheit des indirekten Vergleichs zu demonstrieren wurde als Sensitivitätsanalyse zum adjustierten Indirekten Vergleich eine Bayes'sche Netzwerk-Meta-Analyse gerechnet. Auch dieser Vergleich wurde nach validen IQWiG Standards umgesetzt und kann zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Im Rahmen der Netzwerkanalyse werden die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben dargestellt.

Für die **Population 1b** wurde vom G-BA BSC oder Idelalisib als zVT festgelegt. Die Bewertung für die Population 1b erfolgt auf der Basis der Studie PCYC-1112-CA. Dabei werden jeweils die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation und der Subpopulation der doppelt refraktären Patienten dargestellt.

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Zulassungsstudie, in der Ibrutinib gegen Ofatumumab bei vorbehandelten CLL Patienten getestet wurde. Insgesamt wurden 195 Patienten im Ibrutinib- und 196 Patienten im Ofatumumab-Arm eingeschlossen. Betrachtet wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Primärer Endpunkt war das *Progressionsfreie Überleben*. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben, Ansprechen, Krankheitsbezogene Symptome, Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Obwohl die Patienten in der PCYC-1112-CA Ofatumumab als Vergleichstherapie erhalten hatten, so kann durch diese Studie trotzdem die zVT *Best Supportive Care* bedient werden, da die Gabe von Ofatumumab keine Untertherapie im Sinne einer *Best Supportive Care* darstellt. Die Patientenpopulation der doppelt refraktären Patienten repräsentiert die Population 1b, da für diese Patienten keine weitere Chemotherapie mehr angezeigt ist.

Die Population 2 besteht aus Patienten der Erstlinien-Therapie mit einer Deletion 17p-oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Da es sich in der Studie PCYC-1112-CA um bereits vorbehandelte Patienten mit ohnehin schlechterem Risikoprofil handelt, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der vorbehandelten Patienten mit Deletion 17p aus der Studie PCYC-1112-CA auch für Erstlinienpatienten in dieser Risikogruppe gelten. Die EMA weist in Ihrem CHMP Report zu Ibrutinib darauf hin, dass die positiven Ergebnisse bei vorbehandelten Patienten auf nicht-vorbehandelte Patienten zu übertragen sind. Des Weiteren liegt wissenschaftliche Evidenz dafür vor, dass bei Vorliegen einer Deletion 17p/TP53-Mutation diese Zellen in der Erst- und Zweitlinie identisch sind.

Der Zusatznutzennachweis auf Basis von PCYC-1112-CA kann daher auch für Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation angehören, geführt werden. Daher werden die Patienten in der Studie PCYC-1112-CA mit einer Deletion 17p gesondert ausgewertet dargestellt.

Tabelle 4-3: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien

Patientenpopulation		Studie	Studienpopulation
Rezidivierende oder refraktäre CLL			
1a	Chemotherapie angezeigt	CLL3001 PCYC-1112-CA OMB 114242	Gesamtpopulation
1b	Chemotherapie nicht angezeigt	PCYC-1112-CA	Gesamtpopulation
			Subpopulation doppelt refraktär
Unbehandelte CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation			
2	Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt	PCYC-1112-CA	Subpopulation del17p

Population 1a

Mortalität (Gesamtüberleben)

In der Studie CLL3001 wurde den Studienteilnehmern des Placebo-Arms ein *Cross-over* in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Insgesamt wechselten 90 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe (31,1 %) in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib in Kombination mit BR im Vergleich zu BR unterschätzt wird.

Um das Ergebnis des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer zu korrigieren, die im Studienverlauf in den Ibrutinib-Arm wechselten, wurde für die Darstellung des Gesamtüberlebens die präspezifizierte IPCW-Methode angewendet. Um die Konsistenz der Ergebnisse zu überprüfen wurden weitere, zum Teil ebenfalls präspezifizierte, Sensitivitätsanalysen für die Korrektur des *Cross-overs* durchgeführt.

Die Hauptanalyse zur *Cross-over*-Korrektur zeigte für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Studienteilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [HR (95 % *Bootstrap*-KI): 0,549 (0,304; 0,935)]. Bei der Analyse der ITT-Population ohne Berücksichtigung des *Cross-over* war ebenfalls die Überlebenswahrscheinlichkeit der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie gegenüber jenen des BR + Placebo-Arms erhöht [HR (95 %-KI): 0,628 (0,385; 1,024); $p = 0,0598$].

Sämtliche Sensitivitätsanalysen der *Cross-over*-Korrektur wie z. B. die RPSFT-Analyse mit *Recensoring*, zeigten Ergebnisse, die mit der Hauptanalyse vergleichbar waren [HR (95 % *Bootstrap*-KI): 0,562 (0,38; 1,023); $p = 0,023642$]. Für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms war ein über alle Analysen hinweg konsistenter Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms zu beobachten.

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*/ Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. *Physician's Choice* vs. Idelalisib + Ofatumumab

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA zum Datenschnitt von neun Monaten Nachbeobachtungszeit und OMB114242 einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer Verringerung des Sterberisikos um 90 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,10 (0,02; 0,43); $p = 0,002$].

Eine Netzwerk-Meta-Analyse des Gesamtüberlebens zwischen der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und der Studie OMB114242 bzw. der Studie GS-1101 über den Brückenkomparator Ofatumumab, zeigte eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 %-Credible Interval): 0,26 (0,11; 0,61); $P(HR < 1) = 100 \%$] bzw. einer Idelalisib + Ofatumumab-Kombinationstherapie [HR (95 %-Credible Interval): 0,52 (0,24; 1,14); $P(HR < 1) = 94,8 \%$].

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Für den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* der Studie CLL3001 zeigte sich für die Gesamtpopulation eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur BR-Hintergrundtherapie um 79,7 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,203 (0,150; 0,276); $p < 0,0001$].

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*/ Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. *Physician's Choice* vs. Idelalisib + Ofatumumab

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA zum Datenschnitt von 9 Monaten Nachbeobachtungszeit und OMB114242 einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten, gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes um 97 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,03 (0,01; 0,1); $p < 0,0001$]. Die Sensitivitätsanalyse mit der nicht für die Studie OMB114242 adjustierten Studienpopulation bestätigt die Ergebnisse [HR (95 %-KI): 0,07 (0,04; 0,13); $p < 0,0001$].

Eine Netzwerk-Meta-Analyse des progressionsfreien Überlebens zwischen der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und OMB114242 bzw. der Studie GS-1101 mit dem Brückenkomparator Ofatumumab zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 %-Credible Interval): 0,06 (0,04; 0,1); $P(\text{HR} < 1) = 100\%$] bzw. Idelalisib + Ofatumumab-Kombinationstherapie [HR (95 %-Credible Interval): 0,39 (0,24; 0,65); $P(\text{HR} < 1) = 100\%$].

Ansprechen

Für den Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich in der Studie CLL3001 bei Betrachtung der Gesamtansprechrate ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm [OR (95 %-KI): 2,31 (1,55; 3,4); $p < 0,0001$]. Von den Teilnehmern, die Ibrutinib + BR erhalten hatten, zeigten 83,3 % mindestens ein partielles Ansprechen, während dies bei 68,3 % der Studienteilnehmer der BR-Gruppe beobachtet wurde ($p < 0,00001$).

Krankheitsbezogene Symptome

Bei der Verschlechterung der Fatigue um mehr als einen Schweregrad, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der BR + Ibrutinib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [RD (95 %-KI): 0,017 (-0,032; -0,002); $p = 0,0241$]. In der Interventionsgruppe waren keine Studienteilnehmer von Fatigue betroffen, während bei 1,7 % der Teilnehmer in der Kontrollgruppe dieses Symptom auftrat. Bei allen anderen Symptomen zeigte sich bezogen auf die Häufigkeiten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms Gewichtsverlust um mindestens einen Grad war im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum BR-Arm statistisch signifikant höher [4,1 vs. 2,1 Wochen; HR (95 %-KI): 0,443 (0,225; 0,873); $p = 0,0187$]. Bei dem Symptom Nachtschweiß war die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung mit 2,6 Monaten im BR + Ibrutinib-Arm wesentlich kürzer als im BR + Placebo-Arm mit 4,4 Monaten [HR (95 %-KI): 1,18 (0,896; 1,552); $p = 0,2383$]. Bei dem Symptom Fieber war die Zeit bis zur Verbesserung im BR + Ibrutinib-Arm mit einem Median von 2,4 Monaten statistisch signifikant länger als im BR + Placebo-Arm mit einem Median von 2,1 Monaten [HR (95 %-KI): 0,226 (0,061; 0,386); $p = 0,0258$].

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Compliance:

Die *Compliance*-Rate in Population 1a betrug bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen und waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 28 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den EORTC-QLQ-C30 wurde in der Studie CLL3001 bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für alle Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei der MCID von zehn Punkten zeigte sich eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum Anstieg in der BR + Ibrutinib-Gruppe für die Symptomskala Obstipation [HR (95 %-KI): 1,360 (1,006; 1,840); $p = 0,0459$] und finanzielle Schwierigkeiten [HR (95 %-KI): 1,549 (1,125; 2,132); $p = 0,0074$]. Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms zeigten bei der Symptomskala Obstipation mit 33,9 % statistisch signifikant häufiger einen Anstieg als die des BR + Placebo-Arms (25,6 %) [OR (95 %-KI): 1,491 (1,04; 2,14); $p = 0,0294$]. Für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten zeigten 31,8 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und 22,1 % der Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms einen Anstieg [OR (95 %-KI): 1,642 (1,13; 2,38); $p = 0,0090$].

EQ-5D-5L***Compliance:***

Die *Compliance*-Rate für den EQ-5D-5L-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, betrugen durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 28 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den *Utility Score* und die visuelle Analogskala wurde in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Die Ergebnisse sind zwischen den Behandlungsarmen homogen.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Studie CLL3001 sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala und des *Utility Scores* für eine MCID von sieben, acht und zwölf Punkten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Hämatologische Verbesserung

In der Studie CLL3001 wiesen die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms seltener eine Zytopenie zur *Baseline* auf als Teilnehmer des Placebo-Arms. Hierbei hatten die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms seltener geringe Hämoglobinwerte (27,7 vs. 32,9 %) und seltener eine Thrombozytopenie (26,0 vs. 29,8 %) als Teilnehmer des Placebo-Arms.

Eine anhaltende hämatologische Verbesserung bei Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* trat im Studienverlauf häufiger bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms auf (61,3 vs. 56,9 %). Des Weiteren zeigten 48,0 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine anhaltende Verbesserung der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu 45,3 % der Studienteilnehmer, die BR + Placebo erhielten.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigten Teilnehmer des BR + Placebo-Arms häufiger eine Verbesserung des Hämoglobinwerts und der Thrombozytenzahl als Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Lebensqualität***FACIT-Fatigue****Compliance:*

Die *Compliance*-Rate betrug für den FACIT-Fatigue-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, mit Ausnahme von Zyklus 19 (BR + Placebo: *Compliance*-Rate 89,5 %) bis zum Zyklus 22 durchgehend in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum zehnten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 40 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des FACIT-Fatigue-Fragebogens von 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-Fatigue-Fragebogen war in der Studie CLL3001 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Mittelwertdifferenzen:

In der Studie CLL3001 war die Lebensqualität zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Bezogen auf den EORTC-QLQ-C30 wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand und noch für sämtliche Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Interventions-Gruppe und der Kontroll-Gruppe dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn, 15 und 20 Punkten zeigten sich in der Studie CLL3001 weder bei der Verbesserung noch bei der Verschlechterung der Lebensqualität signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, hinsichtlich der Dauer bis zum Erreichen und der Anzahl der Teilnehmer mit einer klinisch relevanten Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

EORTC-QLQ CLL 16

Compliance:

In der Studie CLL3001 lag die *Compliance* für den EORTC QLQ-CLL16, bezogen auf die Population unter Behandlung durchgehend bei deutlich über 80 %.

Mittelwertdifferenzen:

Es werden Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen im Vergleich zur *Baseline* für den Zyklus 8 (Woche 32) sowie für den Zyklus 28 (Woche 112) berichtet.

Für den Großteil der Items des CLL16-Fragebogens konnte kein Unterschied in der Veränderung zur *Baseline* zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Lediglich für das Auftreten von Hämatomen wurde eine klinisch relevante Veränderung berichtet. Hierbei zeigte sich für den BR + Ibrutinib-Arm zum Zyklus 8 eine mittlere Veränderung um 0,2 Punkte, während im BR + Placebo-Arm eine mittlere Veränderung um -0,2 Punkte berichtet wurde, was einer mittleren Differenz der Veränderung zur *Baseline* um 0,4 Punkte entspricht [(95 %-KI: 0,2; 0,5); $p < 0,0001$, Hedges' g : 0,576 (95 %-KI: 0,380; 0,771)].

Nebenwirkungen

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (96,9 vs. 97,2 %). Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als jene, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 1,419 (1,021; 1,971); $p = 0,037$; HR (95 %-KI): 1,173 (0,925; 1,487); $p = 0,1883$].

Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 , ein zum Therapieabbruch oder Tod führendes Ereignis zu erleiden sowie der Zeitpunkt zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse unterschieden sich zwischen den Armen nicht signifikant.

Die Nebenwirkungen *Neutropenie*, *Thrombozytopenie*, *febrile Neutropenie*, *Pneumonie* und *verringerte Neutrophilenzahl* mit einem CTC-Grad ≥ 3 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsarmen. Das Risiko das unerwünschte Ereignis *Anämie* mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war im BR + Placebo-Arm (8,0 %) höher als im BR + Ibrutinib-Arm (3,5 %) [OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); $p = 0,0$; HR (95 %-KI): 0,426; (0,203; 0,895); $p = 0,0243$]. Das Auftreten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse *febrile Neutropenie* (9,4 vs. 7,7 %) und *Pneumonie* (7,0 vs. 7,3 %) war zwischen den beiden Armen vergleichbar.

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*

Im indirekten Vergleich der Studie OMB114242 gegen PCYC-1112-CA konnte bezüglich der Nebenwirkungen kein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiten in der Studie PCYC-1112-CA ist das Ergebnis des indirekten Vergleichs zuungunsten von Ibrutinib verzerrt. Bei zeitadjustierten Analysen der unerwünschten Ereignisse ergeben sich keine statistisch signifikanten Nachteile von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. Aufgrund fehlender zeitadjustierter Analysen der Studie OMB114242 konnte kein Vergleich auf Basis von zeitadjustierter Analysen durchgeführt werden.

Population 1b

Mortalität (Gesamtüberleben)

9 Monats-Datenschnitt

Gesamtpopulation

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation gezeigt. In beiden Armen traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238; 0,789); $p = 0,0049$]. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population bestätigte dieses Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216; 0,695); $p = 0,0010$].

Insgesamt wechselten zum ersten Datenschnitt 29 % ($n = 57$) der Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab aus diesem Grund unterschätzt wird.

Subpopulation doppelt refraktär

Für die Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer war der positive Einfluss von Ibrutinib auf das Gesamtüberleben noch deutlicher als für die Gesamtpopulation. Die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten im Vergleich zu jenen des Ofatumumab-Arms ein um 94,9 % verringertes Sterberisiko [HR (95 %-KI): 0,045 (0,005; 0,383); $p = 0,0001$]. Die Analyse der ITT-Population ohne Zensierung der Studienteilnehmer, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, bestätigte das Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,051 (0,006; 0,412); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 9,75 Monate).

18 Monats-Datenschnitt

Gesamtpopulation

Bei Betrachtung des 18 Monats-Datenschnitts bestätigte sich das oben beschriebene verlängerte Gesamtüberleben durch eine Ibrutinib-Therapie. In beiden Armen traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 52,5 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,475 (0,284; 0,795); $p = 0,0046$]. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population, bei der Studienteilnehmer, die vom Ofatumumab-Arm zur Ibrutinib-Gruppe wechselten, nicht zensiert wurden bestätigte das Ergebnis. [HR (95 %-KI): 0,521 (0,323; 0,838); $p = 0,0072$]. In der Gesamtpopulation betrug die Überlebensrate nach einem Jahr 90 % im Ibrutinib-Arm und 81 % im Ofatumumab-Arm.

Subpopulation doppelt refraktär

Die Studienteilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation hatten unter Ibrutinib-Therapie ein deutlich verringertes Sterberisiko im Vergleich zu jenen des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 0,105 (0,029; 0,388); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 12,492). Auch bei nicht-Zensierung der Studienteilnehmer bei *Cross-over* war das Ergebnis vergleichbar [HR (95 %-KI): 0,194 (0,061; 0,615); $p = 0,0020$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: n. e.). In der Subpopulation der doppelt refraktären betrug die Überlebensrate nach einem Jahr 97,1 % im Ibrutinib-Arm und war im Ofatumumab-Arm nicht berechenbar.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

9 Monats-Datenschnitt

Gesamtpopulation

Für die Gesamtpopulation zeigte sich, bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber einer Therapie

mit Ofatumumab. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 78,5 % statistisch signifikant reduziert [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146; 0,317); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Teilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation hatten unter Ibrutinib-Therapie laut IRC ebenfalls ein deutlich geringeres Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod als unter Ofatumumab-Therapie [HR (95 %-KI): 0,057 (0,013; 0,255); $p < 0,0001$]. Bei Auswertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt wurde dieses Ergebnis bestätigt [HR (95 %-KI): 0,040 (0,009; 0,176); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt

Gesamtpopulation

Das Progressions- oder Sterberisiko für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms war gegenüber Teilnehmern des Ofatumumab-Arms nach Prüfarzt-Bewertung um 89,4 % verringert [HR (95 %-KI): 0,106 (0,075; 0,151); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Das Ergebnis der Prüfarzt-Auswertung blieb gegenüber der zum 9 Monats-Datenschnitt unverändert [HR (95 %-KI): 0,041 (0,013; 0,124); $p < 0,0001$].

Ansprechen

9 Monats-Datenschnitt

Gesamtpopulation

Bezogen auf das Ansprechen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib behandelten Teilnehmern im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrate war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 38,5 % erhöht (42,6 vs. 4,1 %) [OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Die doppelt refraktäre Subpopulation zeigte eine Gesamtansprechrate von 38,2 % im Ibrutinib-Arm, während die Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms kein Ansprechen auf die Therapie zeigten (0,0 %).

18 Monats-Datenschnitt

Gesamtpopulation

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrates war im Ibrutinib-Arm gegenüber dem Ofatumumab-Arm um 41,4 % erhöht (45,6 vs. 4,2 %) [OR (95 %-KI): 19,73 (9,21; 42,26); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Die Ergebnisse des Ansprechens waren im Vergleich zum median *Follow-up* von neuen Monaten unverändert.

Krankheitsbezogene Symptome

Gesamtpopulation

Bei der Verbesserung der Symptome Nachtschweiß und Bauchschmerzen wurde in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung um mehr als einen Grad bei Teilnehmern im Ibrutinib-Arm gegenüber von Teilnehmern im Ofatumumab-Arm festgestellt. Eine Verbesserung des Symptoms Nachtschweiß betraf in der Ibrutinib-Gruppe 30,8 % der Studienteilnehmer, während es im Ofatumumab-Arm lediglich 19,4 % waren [OR (95 %-KI): 1,85 (1,156; 2,96); $p = 0,0104$; HR (95 %-KI): 1,618 (1,074; 2,438); $p = 0,0213$]. Teilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Verbesserung des Symptoms Bauchschmerzen (11,8 vs. 4,2 %) [OR (95 %-KI): 3,059 (1,332; 7,021); $p = 0,0084$; HR (95 %-KI): 2,187 (1,26; 6,299); $p = 0,0166$].

Subpopulation doppelt refraktär

Bei der Subpopulation doppelt refraktär konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**Gesamtpopulation***Compliance* (Population 1b und 2):

Die *Compliance*-Raten der Gesamtpopulation lag, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 60 %. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden (Ausnahme *Compliance*-Rate Ofatumumab in Woche 20: 54,0 %).

Mittelwertdifferenzen:

Für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 wurde bei Studienteilnehmern der Population 1b, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zu jenen, die Ofatumumab erhalten hatten kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten wurden für die Population 1b signifikante Unterschiede für die mediane Zeit bis zum Anstieg zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten eine kürzere Zeit bis zum Anstieg in den Symptomskalen Appetitlosigkeit [HR (95 %-KI): 1,688 (1,063; 2,679); $p = 0,0265$] und Diarrhoe [HR (95 %-KI): 1,768 (1,170; 2,671); $p = 0,0068$] als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms. Bei den Symptomskalen Appetitlosigkeit [OR (95 %-KI): 2,26 (1,37; 3,74); $p = 0,00$], Diarrhoe [OR (95 %-KI): 2,49 (1,57; 3,93); $p = 0,00$] und Übelkeit und Erbrechen [OR (95 %-KI): 1,87 (1,15; 3,04); $p = 0,01$; HR (95 %-KI): 1,464 (0,942; 2,276); $p = 0,0901$] zeigten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms häufiger einen Anstieg als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms.

Subpopulation doppelt refraktär**Mittelwertdifferenzen:**

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Teilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation zeigten in beiden Therapiearmen vergleichbare Zeiten bis zum Anstieg oder Senkung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.

EQ-5D-5L

Gesamtpopulation

Compliance (Population 1b und 2):

Die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, betrug überwiegend über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den *Utility Score* und die visuelle Analogskala wurde in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Die Ergebnisse sind zwischen den Behandlungsarmen homogen.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Gesamtpopulation wurde für den Fragebogen EQ-5D-5L bezogen auf die visuelle Analogskala ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Interventions-Gruppe beobachtet. Bei einer MCID von sieben Punkten zeigten 53,8 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Vergleich zu 41,3 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung. [OR (95 %-KI): 1,656 (1,110; 2,471); $p = 0,0134$; HR (95 %-KI): 1,196 (0,860; 1,663); $p = 0,2866$].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Gesamtpopulation in der visuellen Analogskala bei einer MCID von acht Punkten. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung (52,3 vs. 39,8 %) [OR (95 %-KI): 1,659 (1,111; 2,478); $p = 0,0133$; HR (95 %-KI): 1,222 (0,876; 1,704); $p = 0,2376$].

Bei einer MCID von zwölf Punkten wurde für die visuelle Analogskala bei 40,5 % der Studienteilnehmer der Gesamtpopulation, die mit Ibrutinib behandelt wurden eine Verbesserung dokumentiert. In der Kontroll-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei 26,0 % der Studienteilnehmer [OR (95 %-KI): 1,936 (1,261; 2,972); $p = 0,0025$; HR (95 %-KI): 1,426 (0,978; 2,079); $p = 0,065$].

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei der Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer zeigte sich für den *Utility Score* bei einer MCID von sieben Punkten ein Wert zugunsten der Kontroll-Gruppe. Teilnehmer des Ofatumumab-Arms erreichten statistisch signifikant schneller eine Verbesserung des *Utility Scores* [HR (95 %-KI): 0,311 (0,119; 0,816); $p = 0,0177$]. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich auch bei der Verschlechterung des *Utility Scores*. Bei 47,1 % der Teilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden, wurde eine Verschlechterung dokumentiert, während sich der *Utility Score* im Kontroll-Arm bei 20,0 % der Teilnehmer verschlechterte. Diese Differenz war statistisch signifikant.

Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms erreichten bei einer MCID von acht Punkten statistisch signifikant schneller eine Verbesserung des *Utility Scores* als jene, die mit Ibrutinib behandelt wurden.

Hämatologische Verbesserung*Gesamtpopulation*

In der Studie PCYC-1112-CA war zwischen den Behandlungsgruppen die Gabe von Blutprodukten und hämatopoietischen Wachstumsfaktoren vergleichbar.

Im Ibrutinib-Arm kam es bei Studienteilnehmern, die zur *Baseline* eine Zytopenie aufwiesen insgesamt statistisch signifikant häufiger zu einer anhaltenden Verbesserung der ANC-Werte ($p < 0,0047$) und der Thrombozyten-Werte ($p < 0,0001$). Auch die Hämoglobin-Werte der Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe mit Zytopenie zur *Baseline* verbesserten sich anhaltend (69,4 vs. 43,1 %, $p < 0,0001$).

Diese Ergebnisse werden bei Betrachtung der Gesamtpopulation als Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Lebensqualität***FACIT-Fatigue****Gesamtpopulation**Compliance (Population 1b und 2):*

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 16 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des FACIT-Fatigue-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von drei Punkten zeigten in der Gesamtpopulation Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung des FACIT-*Fatigue* als jene des Ofatumumab-Arms (56,4 vs. 42,3 %) [OR (95 %-KI): 1,762 (1,180; 2,630); p = 0,0056; HR (95 %-KI): 1,253 (0,902; 1,742); p = 0,1786].

Die Ergebnisse mit einer MCID von vier Punkten waren mit den oben beschriebenen Ergebnissen der MCID von drei Punkten vergleichbar. Unter Berücksichtigung einer MCID von sechs Punkten wurden zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare Werte dokumentiert. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen war für die doppelt refraktäre Population zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Subpopulation der doppelt refraktären Patienten hatten Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe statistisch häufiger eine Verschlechterung des FACIT-*Fatigue* um drei Punkte. Bei 55,9 % der Teilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden, verschlechterten sich die Werte. In der Kontroll-Gruppe wurde dies bei 24,0 % der Teilnehmer dokumentiert [OR (95 %-KI): 4,011 (1,282; 12,58); p = 0,0170; HR (95 %-KI): 1,339 (0,487; 3,677); p = 0,5714]. Die Ergebnisse mit einer MCID von vier und sechs Punkten waren mit denen von drei Punkten vergleichbar.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Gesamtpopulation

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für den allgemeinen Gesundheitszustand und für alle Funktionsskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigte sich für die Verschlechterung der kognitiven Funktion ein Vorteil zugunsten von Ibrutinib (31,8 vs. 19,4 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 1,938 (1,217; 3,086); $p = 0,0053$]. Bei Studienteilnehmern des Kontroll-Arms wurde statistisch signifikant schneller eine Verschlechterung dokumentiert als bei denjenigen, die mit Ibrutinib behandelt worden waren. [HR (95 %-KI): 0,655 (0,457; 0,939); $p = 0,0212$].

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms in der Rollenfunktion statistisch signifikant häufiger eine Verschlechterung (25,0 vs. 41,5 %) [OR (95 %-KI): 2,131 (1,385; 3,279); $p = 0,0006$]. Bei Studienteilnehmern des Interventions-Arms trat die Verschlechterung statistisch signifikant schneller ein als bei jenen der Kontroll-Gruppe [HR (95 %-KI): 1,518 (1,042; 2,211); $p = 0,0298$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Für keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lag zwischen den Behandlungsarmen ein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für die Studienpopulation der doppelt refraktären Teilnehmer wurde bei einer MCID von zehn in der Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil für Ofatumumab beobachtet. 50,0 % des Interventions-Arms hatten eine Verschlechterung der Rollenfunktion, während dies bei 24,0 % der Teilnehmer der Kontroll-Gruppe dokumentiert wurde [OR (95 %-KI): 3,167 (1,015; 9,879); $p = 0,0471$; HR (95 %-KI): 1,139 (0,416; 3,116); $p = 0,7995$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Bei doppelt refraktären Studienteilnehmern der Interventions-Gruppe wurde eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verbesserung des emotionalen Empfindens bei einer MCID von 20 Punkten beobachtet als bei jenen der Interventionsgruppe [HR (95 %-KI): 0,224 (0,059; 0,849); $p = 0,0278$].

EORTC-QLQ CLL 16

In der Studie PCYC-1112-CA wurden keine Daten anhand des EORTC QLQ-CLL16 erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtpopulation

Bei der Gesamtpopulation trat in beiden Armen nahezu bei jedem Teilnehmer ein unerwünschtes Ereignis auf (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gegenüber Ofatumumab zugeordneten Teilnehmern (41,5 vs. 30,4 %) [OR (95 %-KI): 1,629 (1,071; 2,479); $p = 0,0227$; HR (95 %-KI): 1,090 (0,775; 1,534); $p = 0,6190$]. Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis, ein zum Therapieabbruch oder Tod führte sowie jegliches unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 , die bei mindestens fünf Prozent der Gesamt- oder Subpopulation aufgetreten ist, waren *Neutropenie*, *Pneumonie*, *Thrombozytopenie* und *Anämie*. Die Ergebnisse zwischen den Armen waren vergleichbar. Das Auftreten schwerwiegender Pneumonien war zwischen den Gruppen vergleichbar (8,7 vs. 6,3 %).

Subpopulation doppelt refraktär

Bei nahezu jedem Teilnehmer in beiden Behandlungsgruppen trat ein unerwünschtes Ereignis auf (100 vs. 95,8 %). Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (52,9 vs. 41,7 %). Das Risiko ein zum Therapieabbruch oder Tod führendes sowie ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Bei der Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 5 %) ausgewählten unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Grad ≥ 3 traten die Ereignisse *Neutropenie* (23,5 vs. 12,5 %) und *Pneumonie* (17,6 vs. 4,2 %) in der Ibrutinib-Gruppe häufiger auf als in der Ofatumumab-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Armen waren nicht signifikant. Die Häufigkeiten für *Thrombozytopenie* und *Anämie* waren zwischen den Gruppen ausgeglichen.

Population 2

Mortalität (Gesamtüberleben)

9 Monats-Datenschnitt

Für die Subpopulation del17p zeigte sich ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms. Die Ibrutinib-Behandlung führte zu einer Verringerung des Sterberisikos um 55,1 % [HR (95 %-KI): 0,449 (0,191; 1,052); $p = 0,0584$]. Wurden die Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, nicht zensiert, zeigte sich ebenfalls eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer der Ibrutinib-Gruppe im Vergleich zur Ofatumumab-Gruppe [HR (95 %-KI): 0,429 (0,185; 0,997); $p = 0,0428$].

18 Monats-Datenschnitt

Del17p-Patienten unter Ibrutinib-Therapie hatten eine statistisch signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Studienteilnehmer des Vergleichs-Arms [HR (95 %-KI): 0,424 (0,198; 0,907); $p = 0,0231$]. Die Sensitivitätsanalyse, bei der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bei *Cross-over* in den Ibrutinib-Arm nicht zensiert wurden, bestätigte dieses Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,485 (0,232; 1,014); $p = 0,0496$]. Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 86,8 % im Ibrutinib-Arm und 73,3 % im Ofatumumab-Arm.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

9 Monats-Datenschnitt

Teilnehmer mit einer 17p-Deletion, hatten laut IRC-Bewertung unter Ibrutinib-Therapie ein reduziertes Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zu Studienteilnehmer, die Ofatumumab erhielten [HR (95 %-KI): 0,241 (0,132; 0,440); $p < 0,0001$]. Auch eine Bewertung durch Prüfer ergab ein vergleichbares Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,176 (0,091; 0,339); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt

Eine Bewertung durch Prüfer zeigte auch zu diesem Zeitpunkt eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, als für Teilnehmer des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 0,130 (0,074; 0,230); $p < 0,0001$].

Ansprechen

9 Monats-Datenschnitt

Für die Subpopulation del17p zeigte sich eine Überlegenheit des Interventions-Arms gegenüber des Kontroll-Arms. Hier war die Gesamtansprechrates der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms gegenüber des Ofatumumab-Arms um 42,9 % erhöht (47,6 vs. 4,7 %, [OR (95 %-KI): 18,48 (5,24; 65,18); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt

Auch nach einer medianen Studiendauer von 18 Monaten zeigte sich eine Überlegenheit des Interventions-Arms gegenüber dem Kontroll-Arm hinsichtlich der Gesamtansprechrates. Diese war um 44,5 % zugunsten der Behandlung mit Ibrutinib erhöht (49,2 vs. 4,7 %, [OR (95 %-KI): 19,70 (5,59; 69,44); $p < 0,0001$].

Krankheitsbezogene Symptome

Bei der Subpopulation del17p konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigte sich in der Subpopulation del17p für die Zeit bis zum Anstieg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für das Symptom Fatigue. Teilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten hier eine kürzere Zeit bis zum Anstieg als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 2,219 (1,106; 4,454); $p = 0,0249$]. Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms hatten zudem statistisch signifikant häufiger einen Anstieg (46,0 vs. 20,3 %) [OR (95 %-KI): 3,346 (1,526; 7,336); $p = 0,0026$]. Für die weiteren Symptomskalen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen dokumentiert.

EQ-5D-5L

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für den Fragebogen EQ-5D-5L wurde bezogen auf die visuelle Analogskala mit einer MCID von zwölf Punkten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib beobachtet. 47,6 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten im Vergleich zu 26,6 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung der visuellen Analogskala [OR (95 %-KI): 2,513 (1,195; 5,284); $p = 0,0151$; HR (95 %-KI): 1,592 (0,82; 3,092); $p = 0,1698$].

Hämatologische Verbesserung

Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA mit einer 17p-Deletion wiesen statistisch signifikant häufiger und früher eine anhaltende hämatologische Verbesserung auf, wenn sie Ibrutinib erhielten, als wenn sie Ofatumumab erhalten hatten [OR (95 %-KI): 7,829 (3,432; 17,861); $p < 0,0001$; HR (95 %-KI): 4,812 (2,428; 9,5399); $p < 0,0001$]. Auch eine anhaltende Verbesserung der ANC-Werte, der Hämoglobin-Werte sowie der Thrombozyten-Werte trat bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie statistisch signifikant häufiger und früher auf als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms. Bei Studienteilnehmern der del17p-Population, die eine Zytopenie zur *Baseline* aufwiesen unterschied sich die Häufigkeit der Transfusionsgabe nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität***FACIT-Fatigue***

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-Fatigue-Fragebogen war für die doppelt refraktäre Population zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Unter Berücksichtigung einer MCID von vier Punkten zeigten statistisch signifikant mehr Teilnehmer des Ibrutinib-Arms eine Verbesserung des FACIT-Fatigue (55,6 %), als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms (37,5 %) [OR (95 %-KI): 2,083 (1,025; 4,234); $p = 0,0425$; HR (95 %-KI): 1,005 (0,551; 1,836); $p = 0,9859$].

Bei einer MCID mit drei und sechs Punkten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen berichtet.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Mittelwertdifferenzen:

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lag zwischen den Behandlungsarmen ein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für die Skala Rollenfunktion zeigten in der del17p-Subpopulation bei einer MCID von zehn Punkten 38,1 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 15,6 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verschlechterung [OR (95 %-KI): 3,323 (1,428; 7,735); $p = 0,0053$]. Die Differenz war zuungunsten von Ibrutinib statistisch signifikant. Bei Studienteilnehmern der Interventions-Gruppe wurde im Vergleich zu jenen der Kontroll-Gruppe schneller eine Verschlechterung beobachtet [HR (95 %-KI): 2,23 (1,036; 4,80); $p = 0,0404$].

Des Weiteren wurde für die Verbesserung der Skala kognitive Funktion ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention dokumentiert [OR (95 %-KI): 2,409 (1,046; 5,549); $p = 0,0389$; HR (95 %-KI): 1,584 (0,731; 3,430); $p = 0,2436$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Unter Berücksichtigung einer MCID von 20 Punkten wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib für die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands dokumentiert [OR (95 %-KI): 2,250 (1,058; 4,784); $p = 0,0351$; HR (95 %-KI): 1,431 (0,737; 2,782); $p = 0,2901$]. Für die anderen Skalen wurden für eine MCID von 20 Punkten vergleichbare Werte dokumentiert.

EORTC-QLQ CLL 16

In der Studie PCYC-1112-CA wurden keine Daten anhand des EORTC QLQ-CLL16 erhoben.

Nebenwirkungen

Bei nahezu jedem Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion wurde ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (100 vs. 96,8 %). Das Risiko ein zum Tod oder Therapieabbruch führendes unerwünschtes Ereignis, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie eine Nebenwirkung mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsarmen für Teilnehmer mit einer 17p-Deletion nicht signifikant unterschiedlich.

Das unerwünschte Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 , welches am häufigsten auftrat, war Neutropenie (12,7 vs. 16,1 %). Zwischen der Ibrutinib- und Ofatumumab-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie und Anämie. Das Auftreten schwerwiegender Pneumonien unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (7,9 vs. 6,5 %).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Anwendungsgebiet A (CLL)

Population 1a

Für CLL Patienten, die nach einer Vortherapie weiterhin für eine Chemotherapie in Frage kommen (Population 1a), ergibt sich aus der Studie CLL3001 ein **beträchtlicher Überlebensvorteil**. Dieser Überlebensvorteil zeigt sich, obwohl 30 % der Patienten vom Kontroll-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt sind (*Cross-over*). In dieser ITT Analyse reduzierte das Risiko zu versterben sich unter einer Kombinationstherapie von Ibrutinib mit BR gegenüber einer Therapie mit BR um **37 %**. Nach ein Jahr und zwei Jahren lebten noch 93 % bzw. 89 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 89 % bzw. 84 % im Kontroll-Arm. Da in dieser ITT Analyse die Patienten des Kontroll-Arms trotz der zusätzlichen Therapie mit Ibrutinib im Kontroll-Arm ausgewertet wurden, handelt es sich hier um eine Unterschätzung des Überlebensvorteils von Ibrutinib. Der korrigierte Effekt, also ohne die Verzerrung durch das *Cross-over*, zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ibrutinib. Wenn das *Cross-over* durch das präspezifizierte Korrekturverfahren IPCW behoben wird, zeigt sich eine statistisch signifikante **Risikoreduktion von 45 %**. Diese präspezifizierte Hauptanalyse konnte durch mehrere Sensitivitätsanalysen, in denen das *Cross-over* durch weitere Verfahren korrigiert wurde, bestätigt werden. Da die Kombination von Bendamustin/Rituximab die am häufigsten verordnete Chemo-Immuntherapie bei vorbehandelten Patienten mit CLL darstellt, belegen diese Ergebnisse, dass die Mehrheit der Patienten im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie von der Ibrutinib-Therapie im Gesamtüberleben profitieren.

Dieser Effekt von Ibrutinib auf das **Überleben** der Patienten wird sogar noch übertroffen, wenn eine Ibrutinib-Monotherapie über einen adjustierten indirekten Vergleich über die Brücke Ofatumumab mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes verglichen wird. Je nach angewandter Methode beträgt die Risikoreduktion hier zwischen **90 %** (Bucher Methode) und **74 %** (Bayes'sche Netzwerk-Meta-Analyse).

Durch die beiden oben aufgeführten Vergleiche mit zwei randomisierten Ibrutinib Phase III-Studien wird der Überlebensvorteil von Ibrutinib gegenüber der für die Population 1a definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus einer *patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab*, belegt.

Dieser Effekt auf das Überleben der Patienten wird darüber hinaus auch hinsichtlich der Morbidität, gemessen am **progressionsfreien Überleben** (nach ein Jahr und zwei Jahren waren noch 86 % bzw. 74 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 51 % bzw. 19 % im Kontroll-Arm frei von einer Progression) und am **Ansprechen** auf die Therapie mit Ibrutinib, belegt. Hier zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diese positiven Ergebnisse bei der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch vermehrte **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Bei Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich hier keine größeren signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Ibrutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach AM-NutzenV § 5 (Zusatznutzen) liegt bei der Zusammenschau der Ergebnisse für die Population der vorbehandelter CLL Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dieser beträchtliche Zusatznutzen ergibt sich maßgeblich aus einem moderaten Überlebensvorteil und einer verbesserten Morbidität unter einer Mono- und unter einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib. Dieser beträchtliche Zusatznutzen wird nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen beeinträchtigt. Da dieser Bewertung zwei randomisierte Phase III-Studien zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem **Hinweis** einzustufen. Damit liegt für die Population 1a in der Gesamtschau mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Population 1b

Für CLL Patienten, die nach einer Vorbehandlung nicht mehr für eine Chemotherapie geeignet sind (Population 1b), ergibt sich aus der Studie PCYC-1112-CA ein **erheblicher Überlebensvorteil**. Dieser Überlebensvorteil ergibt sich sowohl für Patienten, die nicht mehr für eine Purinanaloga-basierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) in Frage kommen als auch für Patienten, die doppelt refraktär sind und deshalb für keine weitere Chemotherapie mehr in Frage kommen. In der PCYC-1112-CA zeigt die ITT Analyse für die doppelt refraktären Patienten ein um **95 % reduziertes Risiko** unter einer Therapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab zu versterben. Dabei konnte eine statistische Signifikanz sowohl in der Gesamtpopulation (trotz eines *Cross-overs* von etwa 30 % der Patienten des Kontroll-Arms in den Ibrutinib-Arm) als auch in der Subpopulation der doppelt refraktären Patienten gezeigt werden. In der Gesamtpopulation betrug die Überlebensrate nach einem Jahr 90 % vs. 81 %. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass der Kontroll-Arm der Studie PCYC-1112-CA aus Ofatumumab bestand, was eine Übertherapie für die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* darstellt. Unter Beachtung der Verzerrung durch das *Cross-over* und der Übertherapie durch Ofatumumab gegenüber einer *Best-Supportive-Care* ist davon auszugehen, dass der wahre Überlebensvorteil von Ibrutinib noch deutlich über dem bereits erheblichen Überlebensvorteil liegt.

Darüber hinaus zeigte sich auch im Bereich der Morbidität, gemessen anhand des **progressionsfreien Überlebens (ein Jahresrate: 66 % vs. 6 %) und Ansprechens**, eine **deutliche Überlegenheit von Ibrutinib** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* (hier repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Diese positiven Ergebnisse in der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich keine gravierenden signifikanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und BSC (repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Nach AM-NutzenV § 5 (Zusatznutzen) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, der sich maßgeblich aus der erheblichen Reduktion des Risikos zu versterben ergibt. Dieser erhebliche Überlebensvorteil zusammen mit der verbesserten Morbidität unter Ibrutinib in der Population vorbehandelter CLL Patienten, für die eine Chemotherapie nicht mehr angezeigt ist, muss nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen herabgestuft werden. Da dieser Bewertung Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem Hinweis einzustufen. Damit liegt für Ibrutinib in der Population 1b in der Gesamtschau mindestens ein **Hinweis auf einen erheblichen** Zusatznutzen vor.

Population 2

Die Population **der therapienaiven Patienten mit einer 17p-Deletion** oder TP53 Mutation (Population 2) stellt grundsätzlich eine Hochrisikogruppe dar. Diese Patientenpopulation hatte bisher keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen. Die überzeugenden Ergebnisse von Ibrutinib bei vorbehandelten Patienten mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation hat die europäische Zulassungsbehörde dazu veranlasst, von sich aus auch für unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation eine Zulassung zu erteilen. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse von Ibrutinib zu beurteilen.

Für die Population der Patienten in Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ergibt sich aus der Studie PCYC-1112-CA ein **Überlebensvorteil**. Trotz eines *Cross-overs* von etwa 30 % der Patienten des Kontroll-Arms in den Ibrutinib-Arm zeigt die ITT Analyse für die Patienten mit 17p-Deletion ein um 57 % reduziertes Risiko unter einer Therapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab zu versterben. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass der Kontroll-Arm der Studie PCYC-1112-CA aus Ofatumumab bestand, was eine Übertherapie für die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* darstellt. Unter Beachtung der Verzerrung durch das *Cross-over* und der Übertherapie durch Ofatumumab gegenüber einer *Best-Supportive-Care* ist davon auszugehen, dass der wahre Überlebensvorteil von Ibrutinib noch deutlich über dem bereits erheblichen Überlebensvorteil liegt.

Darüber hinaus zeigte sich auch im Bereich Morbidität, gemessen anhand des **progressionsfreien Überlebens und Ansprechens**, eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* (hier repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Diese positiven Ergebnisse bei der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch vermehrte **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich keine größeren signifikanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und *Best-Supportive-Care* (repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Nach AM-NutzenV § 5 (Zusatznutzen) liegt für Ibrutinib ein erheblicher Zusatznutzen vor, der sich maßgeblich aus der Reduktion des Risikos zu versterben ergibt. Dieser in der Hochrisikogruppe der Patienten mit 17p-Deletion erzielte Überlebensvorteil ist vor dem Hintergrund der Unterschätzung des Therapieeffekts durch das *Cross-over* und die Übertherapie mit Ofatumumab als Vertreter für eine *Best-Supportive-Care* als erheblich einzustufen. Dieser erhebliche Überlebensvorteil zusammen mit der verbesserten Morbidität unter Ibrutinib in einer Hochrisikopopulation wird nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen gemindert. Da dieser Bewertung Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem Hinweis einzustufen. Damit liegt in der Gesamtschau für die Population 2 ein **Hinweis auf einen erheblichen** Zusatznutzen für Ibrutinib vor.

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).

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.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Patientenpopulation

Für den Wirkstoff Ibrutinib zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms und der CLL nahm Janssen-Cilag am 05.11.2014 (2014-B-080/083) [1] sowie am 29.10.2015 (2015-B-123) [2] ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch. In diesem Gespräch hat der G-BA mehrere Teilpopulationen unterschieden, die Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für welche daher unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig anzusehen sind [1, 2].

1a: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

1b: Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

2: Patienten mit unbehandelter CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten mit CLL, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind.

Tabelle 4-4: CLL Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation		Zweckmäßige Vergleichstherapie
Rezidivierende oder refraktäre CLL		
1a	Chemotherapie angezeigt	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt
1b	Chemotherapie nicht angezeigt	Idelalisib oder <i>Best Supportive Care</i> (BSC)
Erstlinien-Therapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation		
2	Chemo-Immuntherapie ungeeignet	Idelalisib oder <i>Best Supportive Care</i> (BSC)

Kriterien für die Differenzierung der Teilpopulationen

Die Therapieeignung der in den Studien eingeschlossenen Patienten als Trennpunkt der vom G-BA genannten Populationen ergibt sich dabei direkt aus den Einschlusskriterien der dargestellten Studien, so dass hier Teilnehmer der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien direkt anhand Ihres Einschlusses in die Studie den jeweiligen Populationen zugeordnet werden.

In Tabelle 4-5 sind den Populationen der G-BA-Definition die Populationen gegenübergestellt, die zur Bewertung des Zusatznutzens anhand der eingeschlossenen Studien herangezogen werden.

Tabelle 4-5: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien

	Patientenpopulation	Studie	Studienpopulation
Rezidivierende oder refraktäre CLL			
1a	Chemotherapie angezeigt	CLL3001	Gesamtpopulation: Kein Ansprechen oder Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten (= refraktär) oder Ansprechen mit Progression ≥ 12 Monate nach letzter Dosis einer Purinanaloga-Therapie. Chemotherapieeignung wurde bei Einschluss in die Studie festgestellt.
		OMB114242 ^a	Gesamtpopulation: Refraktär auf Fludarabin-Vortherapie. Keine näheren Angaben zur Chemotherapieeignung. Patienten hatten die Möglichkeit im Rahmen von BSC Chemotherapie zu erhalten.
1b	Chemotherapie nicht angezeigt	PCYC-1112-CA ^c	Gesamtpopulation: Kein Ansprechen oder Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten oder Ansprechen mit Progression ≥ 12 Monate nach Beginn einer Purinanaloga-Therapie. Studienteilnehmer sind teilweise Chemotherapie ungeeignet.
			Subpopulation doppelt refraktär: Studienteilnehmer sind aufgrund von Refraktärität auf mindestens zwei Vortherapien als Chemotherapie-ungeeignet definiert.
Unbehandelte CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation			
2	Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt	PCYC-1112-CA	Subpopulation del17p: Studienteilnehmer sind aufgrund der Mutation Chemotherapie-ungeeignet. Die Therapielinie wird nicht berücksichtigt.
		PCYC-1102-CA/ PCYC-1103-CA	Del17p-Population: Therapienaiv und rezidivierend/refraktär
a: Die Studie OMB114242 wurde im Rahmen eines indirekten Vergleichs gegenüber der Studie PCYC 1112-CA für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. c: Die Studie wird des Weiteren für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der Studie OMB114242 in der Population 1a dargestellt.			

Population 1a: Zur Nutzenbewertung herangezogen wird die Gesamtpopulation der Studie CLL3001. Eine Aufteilung der Gesamtpopulation erfolgt nicht. Dargestellt werden alle Studienteilnehmer mit rezidivierender oder refraktärer CLL.

Die Eignung der Studienpopulation zur Chemotherapie gilt durch den Einschluss in die Studie CLL3001 als gegeben.

Als indirekte Evidenz wird zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib die Population der Studie OMB114242 gegenüber der Studie PCYC-1112-CA berücksichtigt. In der Studie OMB114242 weist die Gesamtpopulation eine Refraktärität gegenüber Fludarabin auf, hier sind jedoch keine genaueren Angaben zur Remissionsdauer verfügbar. In der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um Patienten die für eine Purinanaloga Therapie nicht in Frage kommen.

Population 1b: Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA herangezogen. Die Studie umfasst sowohl rezidivierende als auch refraktäre Patienten. Die Patientenpopulation beinhaltete hierbei Studienteilnehmer, die innerhalb von 12 Monaten nach Beginn einer Purinanaloga-Therapie kein Ansprechen oder eine Krankheitsprogression aufwiesen sowie Studienteilnehmer mit einer Progression später als zwölf-Monate nach Beginn einer Purinanaloga-Therapie.

Um eine Subpopulation der Chemotherapie-ungeeigneten Studienteilnehmer zu definieren, werden diejenigen Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA gesondert dargestellt, die auf mindestens zwei Vorthapien refraktär waren und somit für eine weitere Chemotherapie nicht mehr in Frage kommen. Es ist hierbei nicht auszuschließen, dass weitere Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA ebenfalls Chemotherapie-ungeeignet waren. Aus diesem Grund wird für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sowohl die Gesamtpopulation der Studie als auch die Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer herangezogen.

Population 2: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei unbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation wird die Subpopulation del17p der Studie PCYC-1112-CA berücksichtigt. Unterstützend wird die einarmige Studie PCYC-1102-CA/PCYC-1103-CA herangezogen, die eine getrennte Darstellung der del17p-Population erlaubt und in welchen sowohl therapienaive, als auch rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmern mit einer 17p-Deletion eingeschlossen waren.

Intervention

Als zu bewertendes Arzneimittel wird Ibrutinib (IMBRUVICA®) für alle Populationen in einer Dosis von 420 mg täglich gemäß der Fachinformation verwendet [3].

Ausgenommen hiervon sind die Studien OMB114242 und GS1101, in denen Ofatumumab als Brückenkomparator in einer Dosis von 300 mg in Woche 1 als Initialdosis, gefolgt von 2.000 mg wöchentlich gegeben wurde. In der Studie OMB114242 wurde Ofatumumab nach Woche 8 alle vier Wochen bis Woche 24 gegeben. In Studie GS1101 wurde die wöchentliche Dosierung bis Woche 24 beibehalten.

Vergleichstherapie

Für die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom G-BA grundsätzlich die Therapiesituation unterschieden. Hierbei zeigt die vorhandene Evidenz, dass grundsätzlich alle Patienten, unabhängig von der Erstlinienbehandlung, von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren, wobei die Therapie der vorbehandelten CLL von patientenindividuellen Entscheidungen des behandelten Arztes in Abhängigkeit von Gesundheitszustand und Vorthherapie des Patienten geprägt ist [1, 2].

Der G-BA gibt in Abhängigkeit der Therapieeignung der Patienten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für die Patienten vor, die in Tabelle 4-4 angegeben sind.

Für die Population 1a benennt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie *patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt* (Tabelle 4-4).

Für die Populationen 1b sowie 2 benennt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie *Idelalisib* oder *Best Supportive Care* (Tabelle 4-4). Als *Best Supportive Care* versteht der G-BA die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [1]. Für die Populationen 1b und 2 kommt daher grundsätzlich eine Behandlung mit Ofatumumab in Frage. Da aufgrund des Studienprotokolls eine supportive Therapie, abgesehen von der Verwendung einer zusätzlichen Chemotherapie, einer experimentellen Therapie, der Gabe von Corticosteroiden mit einem Dosis-Äquivalent zu > 20 mg Prednison/Tag oder Radiotherapie, erlaubt war, ist davon auszugehen, dass die Interventionen der Studie PCYC-1112-CA in den Rahmen einer *Best Supportive Care*-Therapie fallen und keine Mindertherapie darstellen.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* auf Grundlage jener klinischen Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden (Abschnitt 4.3.1.3.1).

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
- krankheitsbezogene Symptome
- hämatologische Verbesserung

Lebensqualität

Nebenwirkungen

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V wird anhand der randomisierten Zulassungsstudie PCYC-1112-CA sowie der randomisierten Studie CLL3001 bewertet. Ergänzend werden die Daten der einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1102-CA/PCYC-1103-CA dargestellt. Ausserdem werden die Studien OMB114242 und GS-1101 in indirekten Vergleichen dargestellt. Randomisierten kontrollierten Studien wird hierbei für die Prüfung von Interventionseffekten der höchste Evidenzgrad zugeordnet [4].

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Teil population	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [3]
		1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist		
		2	erwachsene Patienten mit einer unbehandelten CLL , die eine 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation aufweisen, und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist		
2	Intervention^a	1a, 1b, 2	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
		1a ^a	Bendamustin + Rituximab		Brückenkompparator für indirekten Vergleich
		1a, 1b ^a	Ofatumumab-Monotherapie		
3	Vergleichstherapie^c	1a	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab ^e	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie
		1b, 2	<i>Best Supportive Care</i> (BSC) oder Idelalisib ^e		

Kriterium		Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	Endpunkt(e) ^b	1a, 1b, 2	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO
5	Studientyp ^c	1a, 1b, 2	randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien	gem. § 5 Abs. 3 VerfO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib)
6	Studiendauer	1a, 1b, 2	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar	klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.
7	Publikationstyp ^d	1a, 1b, 2	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract	siehe Anforderungen der VerfO Abschnitt 4.2.2

a: Für indirekte Vergleiche mussten Studien den entsprechenden Brückenkomparator an Stelle des zu bewertenden Arzneimittels als Intervention aufweisen

b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-20, Tabelle 4-25, Tabelle 4-56, Tabelle 4-73, Tabelle 4-272, Tabelle 4-274 und Tabelle 4-279.

c: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; die Kriterien Studientyp und Vergleichstherapie entfallen ggf.

d: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

e: Neben Studien, die als Vergleichsarm die genannte Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ oder „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“ verwendeten, konnten Studien eingeschlossen werden, die eine in der Indikation grundsätzlich zugelassene Therapie als Vergleichsarm enthielten.

Abs.: Absatz; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

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 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3, 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 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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 12.11.2015). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es wurden getrennte Suchen für die Identifizierung randomisierter klinischer Studien und weiterer Untersuchungen durchgeführt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO empfohlene *Wong-Filter* verwendet [5]. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde in den drei erst genannten Registern ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten „Ibrutinib“ bzw. „IMBRUVICA“ und der Substanzbezeichnung PCI-32765 bzw. PCI32765 gesucht.

In dem Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active Substance“ und „Product name/code“ nach der Intervention mit den Stichworten *Ibrutinib*, *IMBRUVICA*, *PCI-32765* und *PCI32765* gesucht und die Suchfelder mit „ODER“ verknüpft. Eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV erfolgte unter „Trial phase“.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Brückenkomparator Ofatumumab

Für den Vergleich einer Ibrutinib-Therapie mit der zVT „patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ für die Population 1a (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) wurde, auf Grundlage des verfügbaren RCT PCYC-1112-CA in den oben genannten Studienregistern nach RCT gesucht, welche den Brückenkomparator Ofatumumab als Intervention beinhalten.

Hierfür wurde in den drei erst genannten Registern ohne weitere Einschränkung mit den Stichworten „Ofatumumab“ bzw. „ARZERRA“ und den weiteren Substanzbezeichnungen „GSK 1841157“, „GSK18411547“, „Humac CD20“, „Humax CD20“, „HumaxCD20 oder „Humax-CD20“ gesucht.

In dem Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active Substance“ und „Product name/code“ nach der Intervention mit den Stichworten „Ofatumumab“, „ARZERRA“, „GSK 1841157“, „GSK1841157“, „Humac CD20“, „Humax CD20“, „Humax-CD20“ und „HumaxCD20“ gesucht und die Suchfelder mit „ODER“ verknüpft. Eine Einschränkung auf die Phasen III und IV erfolgte unter „Trial phase“.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab

Für den Vergleich einer Ibrutinib-Therapie mit der zVT „patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ für die Population 1a (Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) wurde, auf Grundlage der Verfügbaren RCT CLL3001, in den oben genannten Studienregistern nach RCT gesucht, welche den Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab als Intervention beinhalten.

Hierfür wurde in den Registern *clinicaltrials.gov* und *clinicaltrialsregister.eu* ohne weitere Einschränkung mit den Stichworten „Bendamustin“ (ODER „Bendamustine Hydrochloride“ ODER „Cimet 3393“ ODER „Cytostasan“ ODER „Levact“ ODER „Treanda“ ODER „Ribomustin“) sowie mit einer „UND“-Verknüpfung mit „Rituximab“ (ODER „Idex c2b8“ ODER „Mabthera“ ODER „Rituxan“ ODER „Rituxin“) gesucht.

Im Studienregister *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) konnte der oben verwendete Suchterm mit den Konnektoren „UND“ und „ODER“ nicht angewendet werden. Aus diesem Grund wurden für beide Wirkstoffe Einzelsuchen mit den Synonymen der Wirkstoffe durchgeführt. Die Begriffe „CIMET 3393“ und „Idex c2b8“ in verschiedenen Schreibweisen lieferten keine Treffer und wurden daher aus der weiteren Suche ausgeschlossen. Anschließend wurde in zwei Blöcken gesucht:

Block I: Die Einzelsuche mit „Bendamustin“ liefert die meisten Treffer. Durch Abgleich mit den Suchergebnissen der Einzelsuchen mit „Levact“ und „Cytostasan“ konnte bewiesen werden, dass die alleinige Suche mit „Bendamustin“ alle Ergebnisse einschließt, die bei Einzelsuchen mit „Levact“ und „Cytostasan“ gefunden werden. Daher wurde im Folgenden auf die Verwendung der Suchbegriffe „Levact“ und „Cytostasan“ verzichtet.

Block II: Die Einzelsuche mit „Rituximab“ liefert die meisten Treffer. Durch Abgleich mit den Suchergebnissen der Einzelsuchen mit „Mabthera“, „Rituxan“, „Rituxin“ konnte bewiesen werden, dass die alleinige Suche nach „Rituximab“ alle Ergebnisse einschließt, die bei Einzelsuchen nach „Mabthera“, „Rituxan“, „Rituxin“ gefunden werden. Daher wurde im Folgenden auf die Verwendung der Suchbegriffe nach „Mabthera“, „Rituxan“, und „Rituxin“ verzichtet.

Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkung der Suchbegriffe wurde folgende Suche durchgeführt:

1. Rituximab AND Bendamustin
2. Rituximab AND Bendamustine Hydrochloride
3. Rituximab AND Treanda
4. Rituximab AND Ribomustin

Die Ergebnisse der vier Einzelsuchen wurden in einer gemeinsamen Excel-Datei zusammengefasst und abgeglichen.

Im Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* sind maximal neun Suchbegriffe verwendbar. Aus diesem Grund wurden Einzelsuchen mit den Synonymen der Wirkstoffe „Bendamustin“ und „Rituximab“ durchgeführt. Die Einzelsuchen nach „Bendamustine Hydrochloride“, „CIMET 3393“ (sowie „CIMET-3393“, „CIMET3393“), „Cytostasan“, „IMET 3393“ (sowie „IMET-3393“, „IMET3393“), „Levact“, „Treanda“, „Ribomustin“, „Iddec C2B8“ (sowie „Idecc2B8“, „Iddec-C2B8“) sowie „Rituxin“ lieferten keine Ergebnisse und wurde daher im Folgenden nicht mehr verwendet.

Es wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active Substance“ und „Product name/code“ nach der Intervention mit den Stichworten „Rituximab“ OR „Mabthera“ OR „Rituxan“ AND „Bendamustin“ gesucht. Eine Einschränkung auf die Phasen III und IV erfolgte unter „Trial phase“.

Die Treffer sämtlicher Suchen wurden nach MS-Excel exportiert und dort weiterverarbeitet. Hierbei wurde die Selektion der Studien getrennt nach RCT, RCT für indirekte Vergleiche und weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken.

Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Der Vollständigkeit halber wurden ab Abschnitt 4.3.2.3.2 die Zulassungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche:

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-6 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-14) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammen gestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien Tabelle 4-6 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

In *clinicaltrials.gov* mussten für den Einschluss von Studien folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubriken erfüllt sein: „Study Types“-*Interventional*; „Study Designs“ – *Randomized*. Zusätzlich wurden die Treffer nach relevanten nicht randomisierten Studien überprüft. Zudem musste die Beschreibung in der Rubrik „Conditions“ der Indikation *chronisch lymphatische Leukämie, mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* entsprechen und die in den Rubriken „Interventions“ und „Title“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit Ibrutinib bzw. auf eine Therapie mit den Brückenkomparatoren „Ofatumumab“ oder „Bendamustin + Rituximab“ für indirekte Vergleiche schließen lassen.

Für den Einschluss von Studien aus *clinicaltrialsregister.eu* mussten folgende Auswahlkriterien in unterschiedlichen Kategorien zutreffen: „Controlled“ – Yes; „Randomized“ – Yes. Die Treffer wurden zusätzlich nach relevanten nicht randomisierten Studien kontrolliert. Darüber hinaus mussten die Rubriken „Term“ sowie „Medical Condition“ auf die Indikation *chronisch lymphatische Leukämie, mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* schließen lassen. Die in der Rubrik „Full Title“ beschriebene Intervention musste auf Ibrutinib bzw. auf eine Therapie mit den Brückenkomparatoren „Ofatumumab“ oder „Bendamustin + Rituximab“ für indirekte Vergleiche hindeuten.

Studien aus *International Clinical Trials Registry Search Portal (ICTRP)* wurden eingeschlossen, wenn in folgenden Rubriken bestimmte Kriterien erfüllt waren: „Study Type“ – *Interventional*; „Allocation“ – *Randomized*. Zusätzlich wurden die Treffer nach relevanten nicht randomisierten Studien überprüft. Außerdem musste die „Rubrik „Health Condition(s) or Problems Study“ auf die Indikation *chronisch lymphatische Leukämie, mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* hindeuten. Abschließend musste die in den Kategorien „Public Title“ und „Scientific Title“ beschriebene Intervention auf Ibrutinib bzw. auf eine Therapie mit den Brückenkomparatoren „Ofatumumab“ oder „Bendamustin + Rituximab“ für indirekte Vergleiche schließen lassen.

Studien aus PharmNet.Bund wurden eingeschlossen, wenn Angaben unter „full title of the trial“, „lay person title“ oder „abbreviated title“ auf die Indikation *chronisch lymphatische Leukämie, mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* oder eine Teilindikation und die beschriebene Intervention *Ibrutinib* bzw. auf eine Therapie mit den Brückenkomparatoren „Ofatumumab“ oder „Bendamustin + Rituximab“ für indirekte Vergleiche schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss der Studie in die Bewertung entschieden.

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 erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Randomisierte kontrollierte Studien

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Registerbericht und in Publikationen verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung -auch von Interimsanalysen- und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG [4] ableiten zu können.

Wenn mehrere Studien für eine Fragestellung vorlagen, wurde geprüft, ob eine Konsistenz der Ergebnisse durch gleichgerichtete Effekte vorlag. Die Effekte wurden dann als gleichgerichtet angesehen, falls eine quantitative Zusammenfassung in einer Meta-Analyse aufgrund einer geringen Heterogenität als sinnvoll erachtet und durchgeführt wurde und die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Gesamteffekt aufwies. Falls eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar war, wurden die Effekte dann als gleichgerichtet eingestuft, wenn einer qualitativen Zusammenfassung die Effektrichtung des Großteils der Studien (Gesamtgewicht in einer Meta-Analyse von mind. 80 %) dieselbe war und die Effekte dieser Studien mehrheitlich (mind. 50 % Gesamtgewicht) statistisch signifikant waren.

Weitere Untersuchungen

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Methodologisch ist eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Tabelle 4-7: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
				Deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
Quelle: IQWiG-Methodenpapier Version 4.2 [4]						

4.2.5 Informationssynthese und -analyse.

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3, 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

Die Informationen der eingeschlossenen RCT wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 [6] in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 dargestellt.

Die Evidenzlage der einarmigen Studie PCYC-1102-CA wurde anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-E erläutert. Hierbei wurden Angaben zum genauen Studienziel und der Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahlberechnung, Verblindung, statistische Methoden) anhand der Items 2 bis 11 des TREND-Statements dargelegt. Die Beschreibung des Patientenflusses erfolgte mittels Item 12 des TREND-Statements. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in zusammenfassenden Tabellen Tabelle 4-268, Tabelle 4-269 und Tabelle 4-270 aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3 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.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PCYC-1112-CA und CLL3001 sowie der zusätzlich dargestellten Studie PCYC-1102-CA werden folgende *Baseline*-Charakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Zeit seit Diagnosestellung
- Histologie bei Diagnose
- Rai-Stadium bei *Screening*
- *ECOG Performance*-Status
- Tumormasse
- Chromosomenanomalie
- Zytopenie

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche waren nicht für sämtliche oben genannte Patientencharakteristika Informationen verfügbar. Dies wurde in der entsprechenden Tabelle 4-237 als k. A. gekennzeichnet.

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden berücksichtigt.

Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt i. d. R. ein herausragendes Therapieziel da [7]. Das Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen des Patienten oder anderen Beurteilenden und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant. Daten zum Gesamtüberleben wurden in den Studien PCYC-1112-CA, CLL3001 und PCYC-1102-CA erhoben. In den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 wurde hierfür der Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst. In der Studie PCYC-1102-CA wurde der Zeitraum zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens analysiert.

In der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie OMB114242 sowie in der für die Netzwerkmetanalyse zusätzlich berücksichtigten Studie GS1101 wurden ebenfalls Daten zum Gesamtüberleben erfasst. Hierfür wurde der Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst.

Morbidität

Die Morbidität wird operationalisiert durch *a priori* definierte Endpunkte in den Studien PCYC-1112-CA, CLL3001 und PCYC-1102-CA zum progressionsfreien Überleben und Ansprechen. Zudem wurden in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001-Daten zu krankheitsbezogenen Symptomen und hämatologischem Ansprechen erhoben

In dem indirekten Vergleich PCYC-1112-CA vs. OMB114242 werden Daten zu dem Endpunkt *progressionsfreies Überleben* dargestellt. Auch wird in der Studie GS1101, welche im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt wird, der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* berichtet. Die Auswahl des Endpunktes bedingt sich dabei aus den Endpunkten der dem indirekten Vergleich (OMB114242) und der Netzwerk-Meta-Analyse (OMB114242 und GS1101) zugrunde liegenden Drittstudien.

Validierung

Die Endpunkte zur Morbidität wurden gemäß internationalen Standards erfasst und sind validiert.

EORTC QLQ-C30:

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf funktionale Skalen (physische, kognitive und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion), welche der Lebensqualität zuzuordnen sind sowie drei Multi-Item Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität, welche den krankheitsbezogenen Symptomen zuzuordnen sind. Den Skalen wurden anhand des *EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals* Punkte zwischen 0 und 100 zugeteilt. Eine höhere Punktezahl entspricht einer besseren Lebensqualität in den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsskala bzw. schlechterer Lebensqualität in der Symptomskala [8]. In der zugrundeliegenden Validierungsstudie wurde für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet [9]. Die mediane Übereinstimmung über alle Items sowie das mediane kappa betrug 0,85. Kappa ist ein Koeffizient mit dem die Übereinstimmung nominaler Skalen gemessen werden kann [10]. Ein Wert von eins stellt eine vollkommene Korrelation dar, null, dass keine höhere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann und kleiner als null bis eins, dass eine geringere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann [9]. Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als *hoch* einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 [9]. Die *Test-Retest* Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde in einer norwegischen Studie nachgewiesen [11].

Die MCID für die einzelnen Subskalen können Zeng et al. (2012) entnommen werden [12].

Vom G-BA wird in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet CLL als seltenes Leiden vom 02.02.2015 [13] kritisiert, dass die Validierungsstudie von Groenvold nicht speziell für Patienten mit CLL validiert wurde [9]. Weiterhin wurde angemerkt, dass in der Validierung der Test-Retest-Reliabilität durch die Studie von Hjermstad lediglich 9 % der Patienten an einem malignen Lymphom erkrankt waren [11]. Zur Bewertung der Relevanz des Schwellenwerts von über zehn Punkten als MCID wird vom G-BA ebenfalls die zu Grunde liegende Studie zur Bestimmung des Schwellenwerts von Osoba et al. [14] als für die Indikation CLL nicht angemessen eingestuft. Um der Unsicherheit des für CLL-Patienten relevanten Schwellenwerts zu begegnen, wurden neben der Berücksichtigung eines Schwellenwerts von zehn auch die klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung um 15 und 20 Punkte analysiert.

EQ-5D-5L:

Der EQ-5D-5L ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er setzt sich aus fünf Fragen zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität (*Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit*) zusammen. Das Instrument besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil enthält fünf Fragen mit je drei Antwortmöglichkeiten. Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Der zweite Teil bildet eine visuelle Analogskala (VAS), die wie ein Thermometer gestaltet und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D-5L in zahlreiche Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten [15, 16].

Der EQ-5D-5L wird als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt [17]. Somit ist der EQ-5D-5L ein verlässliches Messinstrument. Die EQ-5D-5L-VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [15].

Eine Veränderung des EQ-5D-Indexwertes, wie auch der VAS von 6 % - 8 % (Mittelwert (MW) ~ 7 %), wird indikationsübergreifend als minimale klinisch relevante Veränderung betrachtet. In zwei Studien zur Validierung der MCID für den EQ-5D-Fragebogen wurde die MCID in ankerbasierten und verteilungsbasierten Verfahren beurteilt [18, 19]. Hierbei wurden neben Patienten verschiedener Indikation auch Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen untersucht. Es wurde für die visuelle Analogskala eine MCID von acht bis 12 berechnet. Da die Herleitung der MCID in diesen Studien nicht explizit an CLL-Patienten gezeigt wurde, bzw. unklar ist, wie hoch der Anteil an CLL-Patienten in den o. g. Studien war, und somit die Bedeutung einer MCID von sieben Punkten für CLL-Patienten unklar ist, wurden Ergebnisse zur klinisch relevanten Verbesserung/ Verschlechterung zusätzlich zu der in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 präspezifizierten MCID von sieben Punkten mit einer MCID von acht und zwölf Punkten berechnet.

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt der Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 sowie der Studien OMB114242 und GS-1101)
 - In den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 wurde hierfür die Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache und in der Studie PCYC-1102-CA die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache definiert. Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 sowie für CLL-Patienten der Studie PCYC-1102-CA anhand der IWCLL 2008-Kriterien [20] beurteilt. Eine Progression der Erkrankung bei SLL-Patienten in der Studie PCYC-1102-CA wurde gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* definiert [21].
 - In der für die Netzwerk-Meta-Analyse herangezogenen Studie GS-1101 sowie OMB114242 wurden hierfür ebenfalls die oben genannten Kriterien angewendet.
- Ansprechen
 - In den eingeschlossenen Studien wurde die Gesamtansprechrate (*Complete Response* (komplettes Ansprechen) (CR), *Complete remission with incomplete hematologic recovery* (komplettes Ansprechen mit inkompletter hämatologischer Erholung) (CRi), *nodular Partial Response* (partielltes Ansprechen der Lymphknoten) (nPR) oder *Partial Response* (partielltes Ansprechen) (PR)) und in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 zudem die Gesamtansprechrate mit *Partial Response with Lymphocytosis* (partielltes Ansprechen mit Lymphozytose) (PRL) (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) jeweils anhand der IWCLL 2008-Kriterien [20] erhoben. Zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-29. Das Ansprechen der Teilnehmer der Studie PCYC-1102-CA mit SLL wurde gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [21] festgelegt. Zudem wurden in PCYC-1102-CA die Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer untersucht.
- Krankheitsbezogene Symptome
 - In den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 wurden die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust*, *Fatigue*, *Fieber*, *Nachtschweiß*, *abdominale Schmerzen* und *Unwohlsein* sowie *Anorexie* nach den NCI CTCAE-Kriterien (PCYC-1112-CA: Version 4.0, CLL3001: Version 4.03) und somit gemäß internationaler Standards erfasst. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt vor Therapiebeginn und regelmäßig im Therapieverlauf.

- Erfassung der krankheitsbezogenen Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001:
 - *Clinically Meaningful Change*: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalysen: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 12 Punkte, Verbesserung/Verschlechterung ≥ 15 Punkte). Veränderung folgender krankheitsbezogenen Symptome: der *Fatigue*, des *Schmerzes*, der *Übelkeit und des Erbrechens*, der *Dyspnoe*, der *Insomnie*, der *Appetitlosigkeit*, der *Obstipation*, der *Diarrhoe* und der *finanziellen Belastung* über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zur *Baseline*.
 - Mittelwertdifferenzen zur *Baseline* für o. g. Symptomskalen
- Erfassung des Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D-5L in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001
 - *Clinically Meaningful Change*: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 7 Punkte (Sensitivitätsanalysen: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 8 Punkte, Verbesserung/Verschlechterung ≥ 12 Punkte). Veränderung der Visuellen Analogskala und des *Utility Index Scores* über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zur *Baseline*
 - Mittelwertdifferenzen zur *Baseline*
- Hämatologische Verbesserung
 - In den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 wurde das hämatologische Ansprechen gemessen am Hämoglobinwert und der Anzahl der Neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten als Anteil der Patienten mit Verbesserung für einen definierten Zeitraum, ohne Gabe von Bluttransfusionen oder Wachstumsfaktoren.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur Morbidität

Progressionsfreies Überleben:

Die Analyse des Gesamtüberlebens erfordert teilweise eine sehr lange Nachbeobachtungszeit, wodurch sich eine Bewertung des Endpunkts verzögern kann. Daher ist es von Interesse, zusätzliche Zwischenanalysen zum Vorteil des Überlebens durchzuführen [22]. Als patientenrelevantes Therapieziel bedeutet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein verzögertes Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie eine verzögerte Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie.

Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet geprägt ist durch häufige Rezidive, welche die weiteren Behandlungsoptionen mit jeder erneuten Progression zusätzlich einschränken, kommt diesem Aspekt ein besonderes Gewicht zu. *Progressionsfreies Überleben* ist ein bevorzugter Endpunkt [21], da es den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit früher interpretierbar ist als das Gesamtüberleben. In der CLL, einer Erkrankung mit hohen Überlebenswahrscheinlichkeiten, kann die Wirksamkeit der Therapie dadurch zu einem früheren Zeitpunkt bewertet werden.

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben wird das progressionsfreie Überleben nicht durch spätere Störfaktoren wie *Crossover* und/oder anschließende Therapien beeinflusst [23]. Auch konnte gezeigt werden, dass in Zweitlinien- und Folge-Therapien eine signifikante Korrelation von mittlerem Gesamtüberleben und mittlerem progressionsfreiem Überleben in CLL-Erkrankungen vorliegt [24, 25]. Wenn progressionsfreies Überleben als primärer Endpunkt festgelegt wurde, soll gemäß CHMP-Guidelines das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben werden oder umgekehrt [26]. Wenn es sich um einen erheblichen Effekt für das progressionsfreie Überleben handelt oder ein langes Überleben und/oder ein klar verbessertes Sicherheitsprofil vorliegen, dann sind definierte Schätzungen für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Zulassung nicht erforderlich [23, 26].

Das progressionsfreie Überleben ist der primäre klinische Endpunkt der Studien PCYC-1112-CA und CLL3001, sowie der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie OMB114242 und der ebenfalls im Rahmen der zugrundeliegenden Netzwerk-Meta-Analyse, betrachteten Studie GS-1101, dessen Ergebnisse daher aufgrund der Studienmethodik dargestellt werden.

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeitraum vom Start der Studienmedikation (Randomisierung) bis zur ersten Dokumentation der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Innerhalb klinischer Studien dokumentiert das progressionsfreie Überleben den direkten Effekt einer Behandlung auf das Tumorstadium unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt [27, 28]. Die Beurteilung erfolgt sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Komitee. Das progressionsfreie Überleben kombiniert Endpunkte, bei dem die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ bewertet werden. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per Definition patientenrelevant. Das Ereignis „Progression“ ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und patientenrelevant. Das progressionsfreie Überleben gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, denn jeder Progress stellt eine psychische Belastung für den Patienten dar. Eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Unverträglichkeiten der angewandten Medikation führt zu einer Verbesserung der Erkrankungssymptome und zur Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten. Dies wird durch Studien belegt, die den Status des progressionsfreien Überlebens als einen Wert für Patienten darstellen, der mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [22].

Ansprechen

Die Gesamtansprechrate wird als der Anteil der Patienten, die ein komplettes (*Complete Response*, CR) oder ein partielles Tumoransprechen (*Partial Response*, PR) auf eine Therapie zeigen, definiert. Die Ansprechrate dient als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und ist i. d. R. direkt auf die Wirksamkeit der eingesetzten Therapie zurückzuführen. Ansprechraten (CR, PR, *Stable Disease* – SD, *Progressive Disease* – PD) korrelieren mit der Länge des progressionsfreien Überlebens und bisweilen auch mit dem Gesamtüberleben [29].

Das Ansprechen wird in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 nach den *IWCLL 2008-Kriterien* [20] und für SLL in der Studie PCYC-1102-CA gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [21] erhoben. Diese validierten und in dieser Indikation etablierten Instrumente bemessen anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen auf die zu untersuchende Intervention. Bei dem Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsprogression handelt es sich um wichtige Prognosefaktoren, da aus methodischer Sicht verzerrungsfrei Informationen zu der jeweiligen Intervention abgeleitet werden können und das Ausmaß des Ansprechens wesentlich die Therapieentscheidung des Arztes beeinflusst. Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen oder eine Progression darüber hinaus eine spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und/oder Leber, so dass das Ausmaß des Ansprechens für den Patienten mit einer verminderten bzw. vermehrten Krankheitslast einhergeht. Insgesamt ist das Ansprechen somit als patientenrelevant anzusehen (vgl. Nutzenbewertung Decitabin S. 33 [30]).

Krankheitsbezogene Symptome

Die krankheitsbezogenen Symptome Fatigue, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Fieber und Anorexie können per se als patientenrelevant betrachtet werden. CLL kann aufgrund der krankheitsbedingten Symptome erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben. Es hat sich gezeigt, dass das Wohlbefinden von CLL-Patienten signifikant schlechter als bei der Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit anderen Krebserkrankungen ist ($p = 0,001$) [31].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die krankheitsbezogenen Symptome werden anhand der Instrumente EORTC-QLQ C30 und EQ-5D-5L adäquat operationalisiert und sind entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten [32].

Hämatologisches Ansprechen

Die Patientenrelevanz einer Transfusionsunabhängigkeit bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ergibt sich insbesondere aus der Publikation von Szende et al. (2009) [33]. Bei der Quelle von Szende et al. (2009) handelt es sich um eine Befragung von insgesamt 47 Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) aus den USA (8), Frankreich (9), Deutschland (9) und England (21), nach ihrer Einschätzung zur Wertigkeit einer Transfusionsunabhängigkeit bzw. einer (reduzierten) Transfusionsabhängigkeit. Das Ergebnis dieser Befragungen zeigte, dass MDS Patienten eine Transfusionsfreiheit als einen relevanten Parameter einschätzen.

Dieser Endpunkt ist als patientenrelevant anzusehen, wenn in Relation zum Gesamtbild die Unabhängigkeit von Transfusionen bei Thrombozytopenie und die Gabe von Zytokinen bei Neutropenie vorliegen. Da sich die Gabe dieser am klinischen Bild der Patienten orientiert, zeigt sich eine Patientenrelevanz hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per definitionem als patientenrelevant [34]. Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert mit bereits beschriebenen Endpunkten, wie progressionsfreiem Überleben oder Ansprechen [29, 35]. Endpunkte zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität messen den Einfluss von Krankheit und Behandlung auf das tägliche Leben und Wohlbefinden aus der Sicht des Patienten. Die hierzu verwendeten Fragebögen werden durch den Patienten selbst bewertet und geben somit einen Einblick in die Interpretation von beobachteten Effektivitätsparametern für das tägliche Leben und soziale Funktionen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien PCYC-1112-CA sowie CLL3001 erhoben. Als die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisierenden klinischen Effektparameter wurde die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30- und EQ-5D-5L-Fragebogens und anhand des spezifischen FACIT-Fatigue-Fragebogens, sowie für die Studie CLL3001 anhand des EORTC-QLQ-CLL16-Fragebogens. In der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie OMB114242 wurden Daten zur Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-CLL16-Fragebogens sowie anhand des *Mean Health Change Questionnaire* erhoben.

FACIT-Fatigue

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Krebs- oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items anhand derer das Ausmaß einer Fatigue und der Einfluss auf Aktivitäten abgeschätzt werden können. Fragen zu Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeiten beim Nachgehen alltäglicher Aktivitäten werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beurteilt. Es ergeben sich *Scores* zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte einer geringgradigen Fatigue entsprechen [36].

EORTC QLQ-C30

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments und der Validierung erfolgt bereits unter der Nutzendimension *Morbidität*.

Validierung

FACIT-Fatigue:

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität. Er ist validiert und sensitiv für die Veränderung der Fatigue bei Krebspatienten [36].

Als Schwellenwert für die minimale Veränderung im FACIT-Fatigue-Score, die einen klinisch relevanten Effekt anzeigt (MCID) wurde eine Veränderung um mindestens vier Punkte herangezogen [37]. Als Sensitivitätsanalysen wurden MCID-Schwellenwerte von 3 und 6 zusätzlich im Dossier aufgenommen.

EORTC QLQ-CLL16:

Der EORTC QLQ-CLL16 ist ein Indikations-spezifisches Modul mit fünf Domänen den Patientenberichteten Gesundheitsstatus betreffend. Er setzt sich aus drei Multi Item-Skalen, welche Fatigue (2 Items), Nebenwirkungen und Krankheitssymptome (8 Items) und Infektionen (4 Items) sowie zwei Single-Item Skalen zusammen, die sich auf soziale Aktivitäten und gesundheitsbezogene Zukunftssorgen beziehen. Antworten werden auf einer vier-Punkte-Skala gemessen und die resultierenden Scores in eine Bewertung ausgehend von Null (keine Symptome oder Probleme) bis 100 (schwerwiegende Symptome oder Probleme). Dieses neue Instrument wurde entwickelt um spezifisch den Gesundheitsstatus von CLL-Patienten zu erfassen. Die Entwicklung der Items erfolgte nach *Best Practice*-Maßstäben.

Das Instrument befindet sich aktuell in der Validierung.

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Erfassung der Lebensqualität in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 anhand des FACIT-Fatigue:

Clinically Meaningful Change: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 4 Punkte (Sensitivitätsanalysen: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 3 Punkte, Verbesserung/Verschlechterung ≥ 6 Punkte). Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zur *Baseline*.

Mittelwertdifferenzen zur *Baseline*

Erfassung der Lebensqualität in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 anhand des EORTC QLQ-C30:

Clinically Meaningful Change: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalysen: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 12 Punkte, Verbesserung/Verschlechterung ≥ 15 Punkte). Veränderung des *allgemeinen Gesundheitszustandes*, der *physischen, sozialen und kognitiven Funktionsfähigkeit*, der *Rollenfunktion* und des *emotionalen Befindens* über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zur *Baseline*.

Mittelwertdifferenzen zur *Baseline* für o. g. Funktionsskalen

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ C30 und EORTC CLL16 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AMNutz-V als patientenrelevant zu betrachten [32].

Nebenwirkungen

Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Validierung

Die Endpunkte zu *Nebenwirkungen* wurden nach den NCI CTCAE-Kriterien (PCYC-1112-CA: Version 4.0; CLL3001, PCYC-1102-CA: Version 4.03) und somit gemäß internationaler Standards erfasst und sind validiert.

Für die Studie OMB114242 liegen zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aufgrund der noch ausstehenden Volltextpublikation keine expliziten Angaben zu den Erhebungskriterien vor. Nebenwirkungen wurden folgendermaßen definiert: Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein unbeabsichtigtes Anzeichen (inkl. anomaler Laborbefund), Symptom oder Erkrankung (neu auftretend oder Exacerbation), welches zeitlich mit der Einnahme eines Medizinprodukts assoziiert ist. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt notwendig macht oder verlängert, eine Behinderung nach sich zieht, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler darstellt.

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Tabelle 4-8: Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Endpunkte	Studie			
	PCYC-1112-CA	PCYC-1102-CA	CLL3001	OMB114242
Übersicht über UE	jegliches UE jegliches SUE UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die zum Tod führten jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3	jegliches UE jegliches SUE UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die zum Tod führten jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 Dosis-Modifikationen	jegliches UE jegliches SUE UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die zum Tod führten jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3	jegliches UE jegliches SUE UE, die zum Therapieabbruch führten jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3
UE $\geq$ CTC-Grad 3 und Häufigkeit $\geq$ 5 %	Neutropenie Pneumonie Thrombozytopenie Anämie	Diarrhoe Hypertension Hyponatriämie	Neutropenie Thrombozytopenie Febrile Neutropenie Pneumonie Verringerter Neutrophilenwert Anämie	Neutropenie ^b Pneumonie ^b
SUE $\geq$ CTC-Grad 3 und Häufigkeit $\geq$ 5 %	Pneumonie Pyrexie Neutropenie ^a Anämie ^a Sepsis ^a	es wurden keine SUE mit einer Häufigkeit von $\geq$ 5 % beobachtet	Febrile Neutropenie Pneumonie	Neutropenie Pneumonie Pyrexie Anämie Sepsis
UE von besonderem Interesse	schwere Blutung intrakranielle Blutung	schwere Blutung	schwere Blutung intrakranielle Blutung	n. b.
a: Häufigkeit lag < 5 %, im Rahmen des indirekten Vergleichs mit OMB114242 wurden diese UE dennoch berichtet. b: keine Angaben zum Schweregrad, Häufigkeit $\geq$ 15 %. CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; n. b.: nicht berichtet; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereigniss(e); UE: Unerwünschte(s) Ereigniss(e);				

Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wurden für jede Behandlungsgruppe separat mittels *Preferred Term* (PCYC-1112-CA: Version 16.1; CLL3001: Version 17.0; PCYC-1102-CA: Version 15.1) dargestellt.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann zu einer Veränderung der ursprünglich gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zudem können unerwünschte Ereignisse die *Compliance* vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen, aber auch speziell im Hinblick auf Arzneimittel zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden, während mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und einer Progredienz der Grunderkrankungen auftreten können.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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 aufgrund der Heterogenität der Studienpopulationen und Studiendesigns der eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt, so dass auf die Beschreibung der Methodik an dieser Stelle verzichtet wird.

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.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

In den dargestellten Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 wurden für den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* (PFS), den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) sowie für Endpunkte zur Lebensqualität verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

In den primären Analysen der Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 wurde PFS als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder den Eintritt des Todes jeglicher Ursache von einem unabhängigen *Independent Review Committee* (IRC) erhoben. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob die Studienteilnehmer vor einem dokumentierten Ereignis eine nachfolgende antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei den Sensitivitätsanalysen wurden verschiedene Zensierungsalgorithmen im Bezug zu dem Erhalt weiterer antineoplastischer Therapien sowie eine prüfartzbezogene Auswertung durchgeführt. Beim Gesamtüberleben wurde im Unterschied zu der primären Analyse die Zensierung von Studienteilnehmern aufgehoben, welche von einer Ofatumumab-Therapie bzw. Bendamustin + Rituximab Therapie zu einer Therapie mit Ibrutinib gewechselt (*Cross-over*) sind. Bei den Endpunkten zur Lebensqualität wurden neben den validierten Schwellenwerten zur MCID als Hauptanalyse weitere Schwellenwerte zur MCID den Analysen zu Grunde gelegt. Die Unterschiede zwischen der primären Analyse und Sensitivitätsanalyse sind in folgender Tabelle 4-9 dargestellt.

Tabelle 4-9: Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten PFS, OS und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Szenario	Primäre Analyse	Sensitivitätsanalyse
Studie PCYC-1112-CA		
PFS		
Studienteilnehmer erhielten eine nachfolgende antineoplastische Therapie	keine Zensierung	Annahme eines Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) Zensierung von Studienteilnehmern zum letzten Assessment ohne Ereignis
Beurteilung eines Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod)	Auswertung durch ein IRC	Auswertung durch Prüfarzte
Effektschätzer	stratifizierte Analyse (Log Rank-Test, Cox-Modell)	nicht stratifizierte Analyse (Log Rank-Test, Cox-Modell)
OS		
<i>Cross-over</i> von Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms zur Ibrutinib-Gruppe	Zensierung zum Zeitpunkt der ersten Ibrutinib-Dosis	keine Zensierung (ITT)
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACIT Fatigue	MCID Schwellenwert liegt bei vier Punkten [37].	MCID-Schwellenwert: drei Punkte MCID-Schwellenwert: sechs Punkte

Szenario	Primäre Analyse	Sensitivitätsanalyse
EORTC QLQ-C30	MCID Schwellenwert liegt zehn Punkten [12].	MCID-Schwellenwert: 15 Punkte MCID-Schwellenwert: 20 Punkte
EQ-5D-5L	MCID Schwellenwert liegt bei sieben Punkten [18, 19].	MCID-Schwellenwert: acht Punkte MCID-Schwellenwert: zwölf Punkte
Studie CLL3001		
PFS		
Studienteilnehmer erhielten eine nachfolgende antineoplastische Therapie	Als Ereignis wird Krankheitsprogression oder Tod gewertet	Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie wird als Ereignis gewertet.
Beurteilung eines Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod)	Auswertung durch ein IRC	Auswertung durch Prüferärzte
Effektschätzer	Stratifizierte Analyse (Log Rank-Test)	1. PFS-Ereignis, wenn vor Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen wurde; 2. Zensierung von Studienteilnehmern, wenn vor Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen wurde; 3. Auswertung durch Prüferärzte; 4. Nicht stratifizierte Analyse (Log Rank-Test, Cox-Modell). nicht stratifizierte Analyse (Log Rank-Test, Cox-Modell)
OS		
Cross-over von Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms zur BR + Ibrutinib-Gruppe	IPCW-Analyse	RPSFT-Analyse IPE-Analyse ITT-Analyse, Zensierung zum Zeitpunkt der ersten BR + Ibrutinib-Dosis ITT-Analyse, keine Zensierung zum Zeitpunkt der ersten BR + Ibrutinib-Dosis
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Responderanalysen FACIT Fatigue, Definition der klinisch relevanten Veränderung	MCID Schwellenwert liegt bei vier Punkten [37].	MCID-Schwellenwert: drei Punkte MCID-Schwellenwert: sechs Punkte
Responderanalysen EORTC QLQ-C30, Definition der klinisch relevanten Veränderung	MCID Schwellenwert liegt zehn Punkten [12].	MCID-Schwellenwert: 15 Punkte MCID-Schwellenwert: 20 Punkte
Responderanalysen EQ-5D-5L, Definition der klinisch relevanten Veränderung	MCID Schwellenwert liegt bei sieben Punkten [18, 19].	MCID-Schwellenwert: acht Punkte MCID-Schwellenwert: zwölf Punkte
OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progressionfree survival (Progressionsfreies Überleben); IRC: Independent Review Committee; BR: Bendamustin + Rituximab; Quelle: [38] Table 4; [39, 40]		

Für die Studie PCYC-1102-CA wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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 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.

Um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt in Subgruppen zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Studien PCYC-1112-CA, CLL3001 und PCYC-1102-CA hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation bzw. Subgruppenunterschiede untersucht. Hierzu wurden alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen überprüft:

Tabelle 4-10: Subgruppenanalysen der Studien PCYC-1112-CA, CLL3001 und PCYC-1102-CA

Subgruppe	Studie PCYC-1112-CA	Studie CLL3001	Studie PCYC-1102-CA
	Trennpunkte		
Alter	< 65 Jahre	< 65 Jahre	< 70 Jahre
	≥ 65 Jahre	≥ 65 Jahre	≥ 70 Jahre
Geschlecht	männlich	männlich	männlich
	weiblich	weiblich	weiblich
Ethnizität	weiß	Kaukasier	Kaukasier
	nicht weiß	Nicht-Kaukasier	Nicht-Kaukasier
Geographische Region	USA	Europa	-
	Europa	Nicht-Europa	-
	Australien	-	-
Rai-Stadium bei Screening	0-II	0-II	0-II
	III-IV	III-IV	III-IV
ECOG <i>Performance</i> -Status	0	0	0
	1	1	1
Anzahl vorheriger Therapielinien	3	1	-
	≥ 3	≥ 1	-
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i> ^a)	< 5 cm	ja ^a	-
	≥ 5 cm	nein ^a	-
Refraktärität auf eine Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung im IWRS	ja	ja	-
	nein	nein	-
Refraktärität auf eine Purinanaloga-basierte Therapie (6 Monate)	ja ^b	ja	-
	nein ^b	nein	-
Refraktärität auf eine Purinanaloga-basierte Therapie (24 Monate)	ja	-	-
	nein ^b	-	-
Alemtuzumab-Vortherapie ^c	ja	-	-
	nein	-	-
del17p entsprechend der Aufzeichnung im IWRS	ja	-	ja
	nein	-	nein
del11q	ja	ja	Ja
	nein	nein	nein
β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>	≤ 3,5 mg/L	≤ 3,5 mg/L	≤ 3,5 mg/L
	> 3,5 mg/L	> 3,5 mg/L	> 3,5 mg/L

Subgruppe	Studie PCYC-1112-CA	Studie CLL3001	Studie PCYC-1102-CA
	Trennpunkte		
Zytopenie zur <i>Baseline</i> ^e	-	ja	ja
	-	nein	nein
(erhöhter) LDH-Wert zur <i>Baseline</i>	-	nein ^d	< 350 U/L
	-	ja ^d	≥ 350 U/L
IgVH	-	mutiert	mutiert
	-	nicht mutiert	nicht mutiert
ZAP-70 (% Expressionslevel)	-	erhöht	methyliert
	-	nicht erhöht	nicht methyliert
CD38-Status (% Expressionslevel)		positiv (≥ 30)	-
	-	negativ (< 30)	-
Komplex aberranter Karyotyp	-	ja	-
	-	nein	-
Gleichzeitige Einnahme jeglicher CYP3A-Inhibitoren	-	ja	-
	-	nein	-
Gleichzeitige Einnahme starker CYP3A-Inhibitoren	-	ja	-
	-	nein	-
a: Das Vorhandensein von mind. einem Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 cm wird als <i>Bulky Disease</i> definiert. b: Die Trennpunkte „6 Monate“ und „24 Monate“ für die Subgruppe „Refraktär auf eine Purinanaloga-basierte Therapie“ waren nicht im Protokoll präspezifiziert. c: Die Subgruppe „Alemtuzumab-Vorthherapie“ war nicht im Studienprotokoll präspezifiziert. d: „erhöht“ vs. „nicht erhöht“ entspricht ≥ 350 U/L vs. < 350 U/L e: Zytopenie ist definiert als Thrombozytenzahl = 100.000/μL, Hgb = 11 g/dL oder ANC = 1.500/μL μL: Mikroliter; ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hgb: Hämoglobin Quelle: [38] Table 4, [41] Figure 12, [42] Table 1			

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt. Ein Niveau von $\alpha = 0,05$ des Interaktionstests wurde entsprechend der IQWiG-Methoden 4.2 [4] als *Beleg* und ein Niveau von $\alpha = 0,20$ als *Hinweis* auf einen effektmodifizierenden Effekt gewertet. Wurde in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt ($p \leq 0,2$), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet.

In der Studie PCYC-1102-CA wurde für präspezifizierte Subgruppen die Gesamtansprechrate und das entsprechende exakte binomiale 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl in den einzelnen Subgruppen ist nicht zu erwarten, dass hieraus verlässliche Aussagen abgeleitet werden können. Für die Endpunkte *PFS* und *Gesamtüberleben* war die Anzahl der Ereignisse zu gering, um sinnvolle Subgruppenanalysen durchzuführen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

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

Benennung des Brückenkomparsators bzw. der Brückenkomparsatoren und Begründung für die Auswahl.

Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.

Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.

Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.

Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Ibrutinib wurden ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher, eine Bayes'sche Netzwerk-Meta-Analyse und ein nicht adjustierter indirekter Vergleich gerechnet:

Indirekte Vergleiche

- PCYC-1112-CA (Ibrutinib vs. Ofatumumab) vs. OMB114242 (Ofatumumab vs. *Physician's Choice* (Patientenindividuelle Therapie) (indirekter Vergleich nach Bucher [43])
- Ibrutinib vs. Idelalisib + Ofatumumab und *Physician's Choice* (Bayes'sche Netzwerk-Meta-Analyse) [44]
- PCYC-1112-CA (Ibrutinib) vs. CLL3001 (Bendamustin + Rituximab (BR) + Placebo) (nicht adjustierter indirekter Vergleich)

Die Methodik der indirekten Vergleiche sowie der Netzwerk-Meta-Analyse werden getrennt voneinander im weiteren Verlauf dargestellt.

Indirekter Vergleich: PCYC-1112-CA (Ibrutinib) vs. OMB114242 (*Physician's Choice*) [45]

Methodik des indirekten Vergleiches

Eine systematische Literaturrecherche (Datenstand: 12.11.2015) zeigte, dass für die Population der rezidivierenden und refraktären Patienten für die eine Chemotherapie angezeigt war (Population 1a) keine direkten Vergleichsstudien verfügbar waren, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Chemotherapie“ herangezogen werden könnten. Aus diesem Grund wurde für die Indikation CLL, Population 1a, zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im zugelassenen Anwendungsgebiet von Ibrutinib ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [43] durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich wurde Ofatumumab und BR als Brückenkomparator gewählt, wodurch eine Einschätzung der relativen Effektivität von Ibrutinib vs. *Physician's Choice* ermöglicht werden sollte. Die Brückenkomparatoren wurden sowohl in der bibliographischen Literaturrecherche, als auch in der Studienregistersuche berücksichtigt. Die bibliografische Literaturrecherche sowie Studienregistersuche wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben für den indirekten Vergleich durchgeführt.

Für den Brückenkomparator BR konnte keine Studie identifiziert werden. Für den Vergleich über die Ofatumumab Brücke wurde die Studie OMB114242 identifiziert, die Ofatumumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Physician's Choice* verglich und zudem ein mit der Studie PCYC-1112-CA vergleichbares Studiendesign sowie eine vergleichbare Studienpopulation aufwies [46].

Für die binären Endpunkte wurde das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) sowie das 95%-Konfidenzintervall berechnet. RR und OR wurden gemäß der im Folgenden beschriebenen Formel errechnet:

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße (1) und ihrer Standardfehler (2) [47, 48]:

$$(1) \quad \ln \theta_{AB} = \ln \theta_{AX} - \ln \theta_{BX}$$

$$\ln \theta_{AC} = \ln \theta_{AX} - \ln \theta_{CX}$$

$$\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{BX} - \ln \theta_{CX}$$

$$(2) \quad SE\theta_{AB} = \sqrt{(SE\theta_{AX}^2 + SE\theta_{BX}^2)}$$

$$SE\theta_{AC} = \sqrt{(SE\theta_{AX}^2 + SE\theta_{CX}^2)}$$

$$SE\theta_{BC} = \sqrt{(SE\theta_{BX}^2 + SE\theta_{CX}^2)}$$

Das 95%-Konfidenzintervall für die Gesamteffektschätzer θ_{AB} , θ_{AC} und θ_{BC} (3) berechnet sich wie folgt:

$$(3) \quad KI\theta_{AB} = \ln\theta_{AB} \pm 1,96 * SE\theta_{AB}$$

$$KI\theta_{AC} = \ln\theta_{AC} \pm 1,96 * SE\theta_{AC}$$

$$KI\theta_{BC} = \ln\theta_{BC} \pm 1,96 * SE\theta_{BC}$$

Im letzten Schritt des indirekten Vergleichs ist es notwendig, die logarithmierten Effektmaße $\ln\theta_{AB}$, $\ln\theta_{AC}$ und $\ln\theta_{BC}$ und die dazugehörigen oberen und unteren Grenzen des Konfidenzintervalls mit Hilfe der Exponentialfunktion wieder aufzulösen. Für stetige Endpunkte wurde das *Hazard Ratio* (HR) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall gemäß der Formel der OR-Berechnung ermittelt.

Die Berechnungen wurden für vier verschiedene Populationen durchgeführt:

- Gesamtpopulation (alle Studienteilnehmer)
- MAIC-Population (gewichtete Population von Patienten mit refraktärer Erkrankung, mindestens zwei Vortherapien, *Bulky Disease*)
- Population A (Patienten mit refraktärer Erkrankung, mindestens zwei Vortherapien, *Bulky Disease*)
- Population B (Patienten mit refraktärer Erkrankung)

Die Bewertung der Studie PCYC-1112-CA und OMB114242 erfolgte mittels des PICOS-Schemas (Population, Intervention, Komparator, Outcome, Studiendesign). Des Weiteren wurden zur Vergleichbarkeit und für die MAIC-Analyse die Einschlusskriterien der OMB114242-Studie auf die PCYC-1112-CA übertragen um sicherzustellen, dass nur solche Studienteilnehmer der PCYC-1112-CA Studie die auch für die Studie OMB114242 in Frage kämen, in den PCYC-1112-CA Studiendaten eingeschlossen sind. Zur Simulation der Patientencharakteristika der Studie OMB114242 wurden die Daten auf Patientenebene der Studie PCYC-1112-CA genutzt und neu gewichtet.

Die für den indirekten Vergleich von Ibrutinib gegenüber *Physician's Choice* relevanten Endpunkte sind:

- *Gesamtüberleben* zensiert (OSc): Patienten der Studie PCYC-1112-CA, die aus dem Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm wechselten, wurden zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert
- *Gesamtüberleben* (OS)
- *Progressionsfreies Überleben* (PFS)
- *Nebenwirkungen*

Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1112-CA vs. der Studie OMB114242 war nicht möglich, da keine der beiden Studien beide Interventionen beinhaltete. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator durchgeführt. Der gewählte Brückenkomparator war Ofatumumab.

Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Auf die Konsistenzprüfung direkter und indirekter Vergleiche konnte verzichtet werden, da ein direkter Vergleich nicht möglich war.

Codes des Computerprogramms

Der Programmcode für die Durchführung des indirekten Vergleichs ist in Modul 5 abgelegt.

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Als Sensitivitätsanalyse wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Nebenwirkungen ein traditioneller indirekter Vergleich ohne Adjustierung der Patientenpopulationen durchgeführt. Des Weiteren wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben das *Cross-over* der Studie PCYC-1112-CA nicht für die Analyse der *Hazard Ratios* berücksichtigt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

Netzwerk-Meta-Analyse: Ibrutinib vs. Idelalisib + Ofatumumab und *Physician's Choice* [44]

Zur Bewertung der relativen Wirksamkeit von Ibrutinib wurde eine Bayes'sche N Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt. Diese wird im Folgenden beschrieben.

Methodik der Netzwerk-Meta-Analyse

Es wurden drei randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert, welche Ofatumumab als gemeinsamen Behandlungsarm nutzten (Abschnitt 4.3.2.1.1). Diese Studien wurden für die Bayes'sche Netzwerk-Meta-Analyse aufgrund ihres gemeinsamen Brückenkomparators Ofatumumab herangezogen. In der Studie PCYC-1112-CA wurde Ibrutinib mit Ofatumumab und in der Studie GS-1101 Idelalisib + Ofatumumab mit Ofatumumab verglichen [49]. Die Studie OMB114242 verglich hingegen Ofatumumab mit *Physician's Choice* [46].

Die Netzwerk-Meta-Analyse wurde in Übereinstimmung mit den NICE Guidelines [50] durchgeführt. Hierzu wurde ein *Fixed Effect*-Modell mit non-informativem Ansatz verwendet.

Die Priorverteilung wurde gemäß der NICE *Guidelines* durchgeführt.

Die Posteriorverteilung der *Hazard Ratios* wurde mittels der Medianwerte und des 95 % Vertrauensintervalls (*Credibility Intervals*) zusammengefasst.

Folgende Endpunkte wurden bei der Netzwerk-Meta-Analyse betrachtet:

- *Progressionsfreies Überleben* (PFS) nach Prüfarzt-Auswertung
- *Gesamtüberleben* (OS)

Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche

Die Prüfung auf Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche entfällt, da die für die indirekten Vergleiche herangezogenen Studien unterschiedliche Vergleichstherapien aufwiesen und nur der Brückenkomparator identisch war.

Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Die Konsistenzprüfung direkter und indirekter Vergleiche entfällt, da kein geschlossenes Netzwerk vorliegt.

Codes des Computerprogramms

Der Programmcode für die Durchführung des indirekten Vergleichs ist in Modul 5 abgelegt.

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse werden in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

Indirekter Vergleich: PCYC-1112-CA (Ibrutinib) vs. CLL3001 (BR)

Methodik des Indirekten Vergleichs

Zum indirekten Vergleich wurden die zwei Studien PCYC-1112-CA sowie CLL3001 herangezogen. In beiden Studien wurde Ibrutinib in verschiedenen Studienpopulationen untersucht. Die Gabe von Ibrutinib erfolgte zusammen mit verschiedenen, relevanten Komparatoren. Für den indirekten Vergleich wurde die Therapie mit BR als Referenzarm herangezogen. Mittels des indirekten Vergleichs sollte es möglich werden, die relative Wirksamkeit von einer Ibrutinib Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit einer Chemo-Immuntherapie zu beurteilen.

Zur Auswertung wurden die Daten folgender Populationen betrachtet:

- Gesamtpopulation CLL/SLL
- CLL Patienten

Die für den indirekten Vergleich von PCYC-1112-CA gegenüber CLL3001 relevanten Endpunkte sind:

- *Gesamtüberleben (OS)*
- *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Für die Analyse wurden getrennte, multivariate Cox-Modelle (Proportionale Hazard-Modelle) für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben genutzt. Diese beinhalteten Kovariate, welche einen Einfluss auf das Ergebnis der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL/SLL haben.

Diese eingeschlossenen Kovariaten sind wie folgt:

- Refraktär gegenüber Purinanaloge
- del11q
- Rai-Stadium IV
- Geschlecht
- ECOG Score
- *Bulky Disease*
- IgVH-Status

Als Ergebnisse wurden adjustierte *Hazard Ratios* und das 95 %-KI zusammen mit den vorhergesagten Überlebenskurven, welche von den multivariaten Cox-Regressionen stammen, berechnet und gegenüber der Monotherapie Ibrutinib präsentiert.

Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1112-CA vs. der Studie CLL3001 war nicht möglich, da keine der beiden Studien beide Interventionen beinhaltete. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt, für welchen die Monotherapie mit Ibrutinib als Referenz-Arm genutzt wurde.

Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Auf die Konsistenzprüfung direkter und indirekter Vergleiche konnte verzichtet werden, da ein direkter Vergleich nicht möglich war.

Codes des Computerprogramms

Der Programmcode für die Durchführung des indirekten Vergleichs ist in Modul 5 abgelegt.

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs PCYC-1112-CA vs. CLL3001 werden in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
PCYC-1112-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	Ibrutinib Ofatumumab
PCI-32765CLL3001	nein	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	Ibrutinib + Bendamustin/ Rituximab Placebo + Bendamustin/ Rituximab
PCI-32765CLL3002	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	Ibrutinib Rituximab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 12.11.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCI-32765CLL3002	Studie ist laufend, keine Ergebnisse verfügbar.

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.

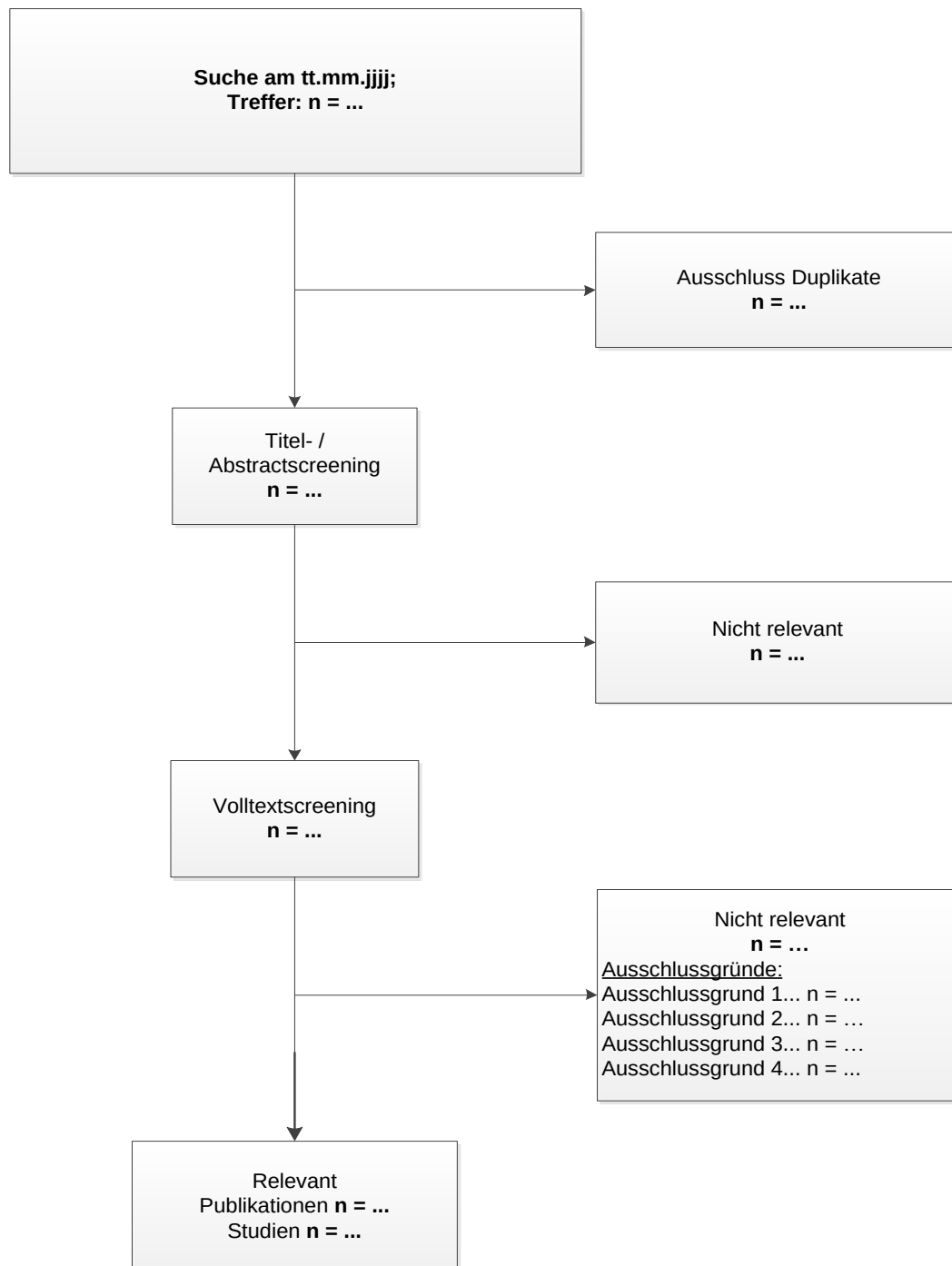


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

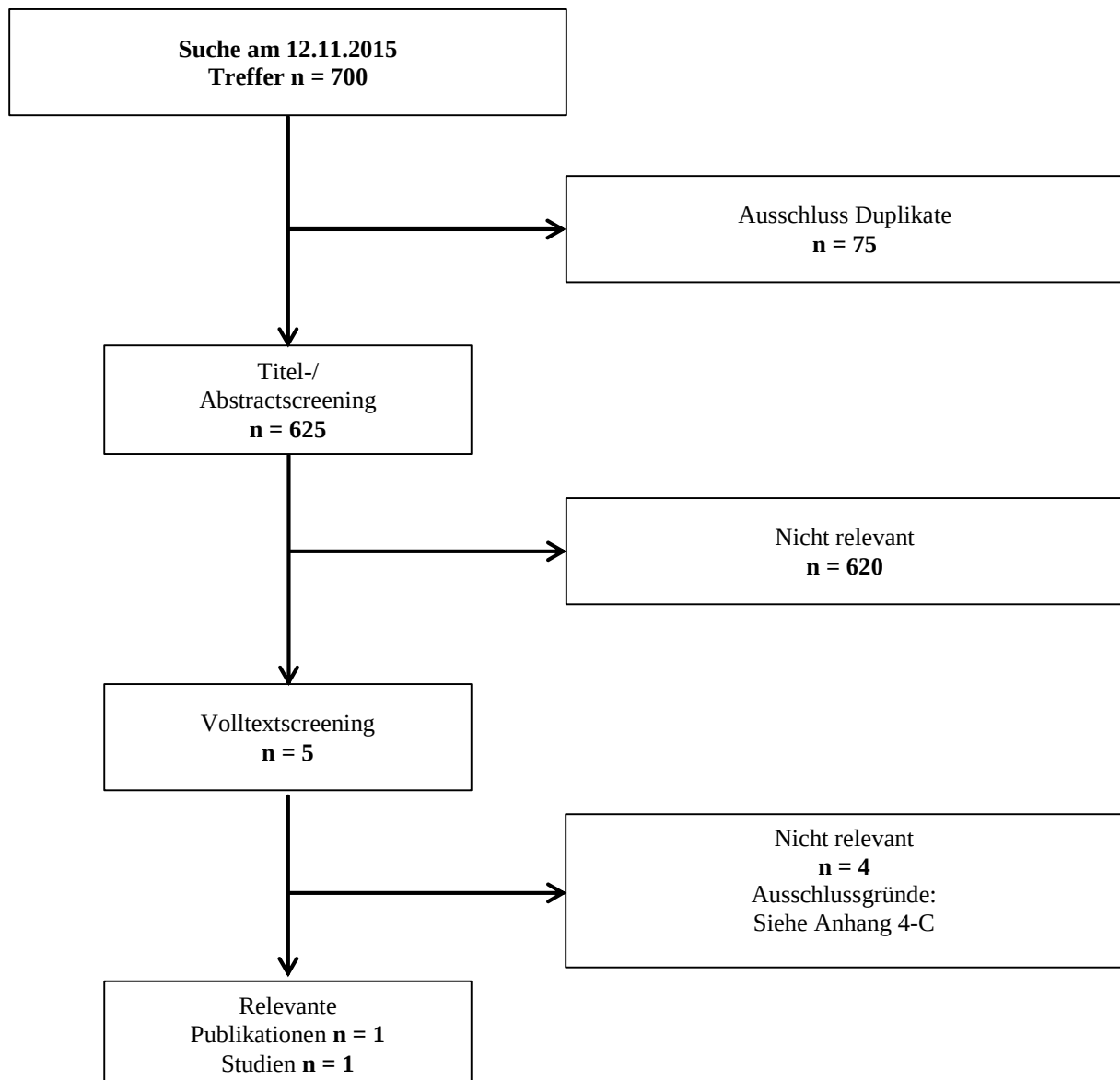


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population 1a)

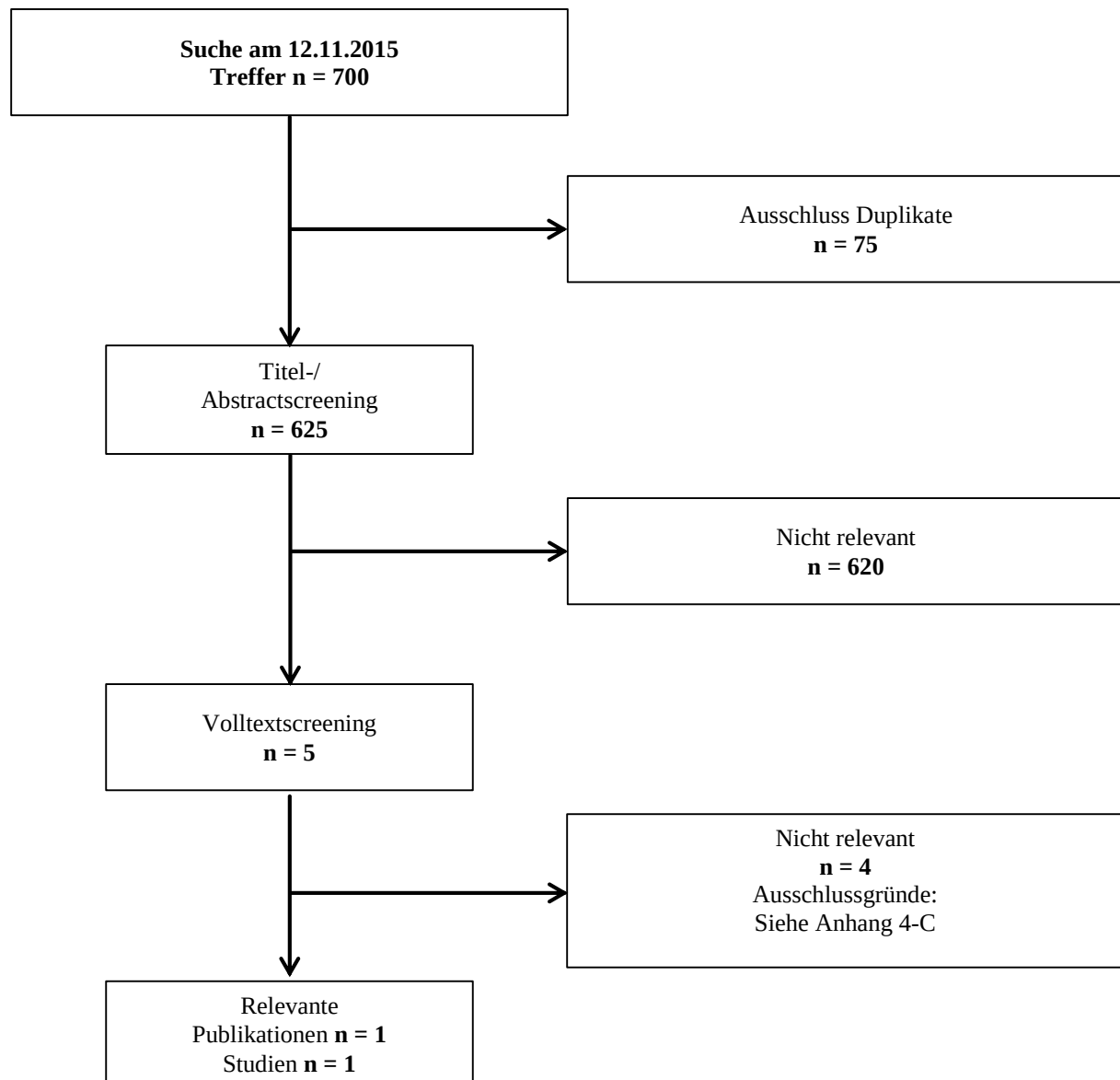


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population 1b)

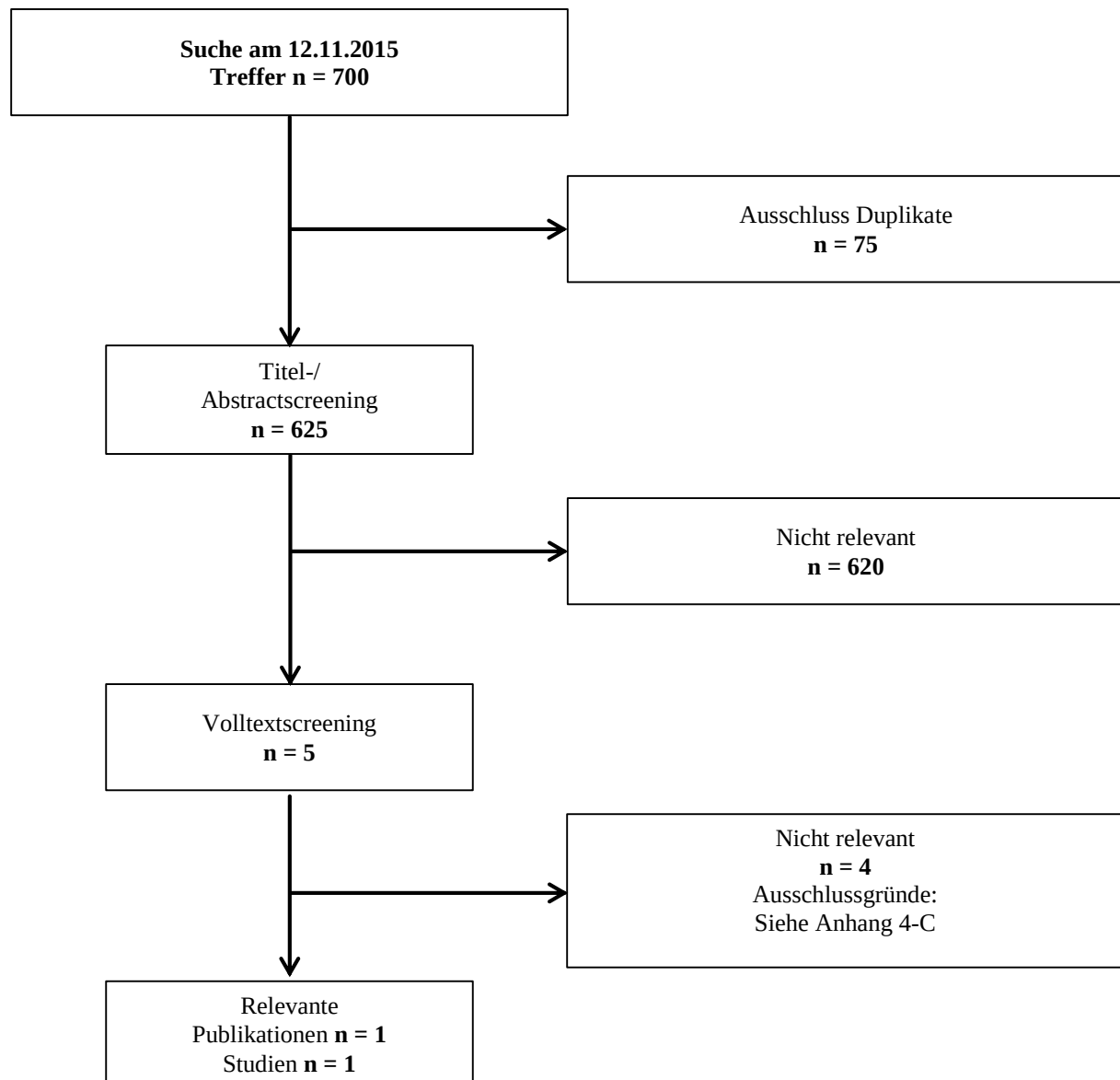


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population 2)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher- che identifiziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/laufend)
PCYC- 1112-CA	clinicaltrials.gov : NCT01578707 [51] ICTRP : EudraCTR2012-000694-23 [52] clinicaltrialsregister.eu : EudraCTR2012-000694-23 [53]	ja	ja	abgeschlossen
CLL3001	clinicaltrials.gov : NCT01611090 [54] ICTRP : EudraCT2012-000600-15[55] PharmNet-Bund : EudraCT2012-000600-15 [56] clinicaltrials.register : EudraCT2012-000600-15 [57]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 03.11.2015

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-14: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PCYC-1112-CA	ja	ja	nein	ja [38]	ja clinicaltrials.gov: NCT01578707 [51] ICTRP: NCT01578707 [52] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-000694-23 [53]	ja [58]
CLL3001	ja	ja	nein	ja [39]	ja clinicaltrials.gov: NCT01611090 [54] ICTRP: NCT01611090 [55] PharmNet-Bund: EudraCT2012-000600-15 [56] clinicaltrialsregister: EudraCT2012-000600-15 [57]	ja [59]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PCYC-1112-CA	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidierten oder refraktären CLL/SLL, die mind. eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind, ECOG PS ≤ 1	Ibrutinib (n = 195) Ofatumumab (n = 196)	<i>Screening</i> -Phase, Behandlungsphase, <i>Follow up</i> -Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten)	67 Studienzentren in Australien (5), Frankreich (9), Italien (5), Irland (3), Österreich (5), Polen (2), Spanien (6), USA (20) und dem Vereinigtes Königreich (12) 06/2012-11/2013 <i>Cut off</i> der erhobenen Daten: 06.11.2013; <u>Erster Datenschnitt:</u> Extraktion der Datenbank: 18.12.2013 (Mediane Behandlungsdauer: Ibrutinib-Arm: 8,6 Mo. Ofatumumab-Arm: 5,3Mo.) <u>Zweiter Datenschnitt:</u> Extraktion der Datenbank: 06.10.2014 (Mediane Behandlungsdauer: 18,3 Monate)	<u>primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben; <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, FACIT-Fatigue, Nebenwirkungen <u>explorative Endpunkte:</u> krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PCI-32765 CLL3001	RCT, offen, parallel, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidierten oder refraktären CLL/SLL, die mind. eine systemische Vortherapie (mind. 2 Zyklen) erhalten haben, ECOG PS ≤ 1 , nachweisbarer Befall der Lymphknoten ($> 1,5$ cm), adäquate Funktion des Knochenmarks, der Leber und der Nieren, keine 17p-Deletion (17p in ≥ 20 % der untersuchten Zellen)	Ibrutinib + BR (n = 289) Placebo + BR (n = 289)	Screening-Phase, Behandlungsphase, Follow up-Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten) Placebo-Arm: Cross-over in den Ibrutinib-Arm nach bestätigter Krankheitsprogression möglich	133 Studienzentren in Argentinien (2), Belgien (4), Brasilien (3), Deutschland (13), Frankreich (7), Griechenland (4), Israel (8), Kanada (7), Kolumbien (1), Mexiko (2), Polen (5), Portugal (4), Russland (17), Schweden (2), Spanien (6), Süd Korea (1), Tschechien (3), Türkei (8), Ukraine (7), USA (25), Vereinigtes Königreich (4)	<u>primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben; <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, FACIT-Fatigue, Nebenwirkungen <u>explorative Endpunkte:</u> krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL16, EQ-5D-5L

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PCYC-1112-CA	Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd (3 Kapseln à 140 mg)	Ofatumumab (i. v.): 12 Dosen über 24 Wo. Wo. 1: 300 mg als Initialdosis Wo. 2-8: 2.000 mg einmal wöchentlich Wo. 12, 16, 20 und 24: 2.000 mg alle vier Wo.	Screening-Phase ≤ 28 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation Begleitbehandlung: Gabe von Antiemetika, Standard- Medikation zur unterstützenden Behand- lung und Anwendung von Wachstumsfak- toren (Filgrastim und Pegfilgratim) war erlaubt Follow up: Post-Behandlung: Zeitraum von Beendi- gung der Therapie bis Krankheitsprogres- sion Post-Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, Lost to Follow up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
PCI-32765 CLL3001	Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd (3 × 140 mg Kapseln); Start Zyklus 1, d 2 Bendamustin (i. v.): Hydrochlorid: 70 mg/m ² an Zyklus 1, d 2 und 3 und an Zy- klus 2-6, d 1 und 2, max. 6 Zyklen Rituximab (i. v.): 375 mg/m ² an Zyklus 1, d 1 und 500 mg/m ² an Zyklus 2-6, d 1, max. 6 Zyklen	Placebo (p. o.): 3 Kapseln qd; analog Ibrutinib Bendamustin (i. v.): Hydrochlorid: 70 mg/m ² an Zyklus 1, d 2 und 3 und an Zyklus 2-6, d 1 und 2, max. 6 Zyklen Rituximab (i. v.): 375 mg/m ² an Zyklus 1, d 1 und 500 mg/m ² an Zyklus 2-6, d 1, max. 6 Zyklen	Screening-Phase Bis 30 Tage vor der Randomisierung Begleitbehandlung: Gabe von Antiemetika, Standard- Medikation zur unterstützenden Behand- lung und Anwendung von Wachstumsfak- toren (Filgrastim und Pegfilgratim) war erlaubt Follow up: Beginn bei Beendigung der Therapie Patienten die aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression die Therapie beendet haben, werden weiterhin hinsicht- lich der Erkrankung evaluiert und weiter- führende Therapien dokumentiert Nach Krankheitsprogression, bis zum Tod, Loss to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
p. o.: Per os (oral); qd: Quaque die (jeden Tag); Wo.: Woche			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Rai-Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse ^a n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Gesamtpopulation											
PCYC-1112-CA Ibrutinib	195	67,0 (30,0-86,0)	66/129 (33,8/66,2)	asiatisch: 3 (1,5) schwarz/ afro-amerikanisch: 8 (4,1) weiß: 174 (89,2) multipel: 1 (0,5) keine Antwort: 9 (4,6)	Median: 92,3 Spanne: 4,9-329,4	CLL: 185 (94,9) SLL: 10 (5,1)	0: 5 (2,6) I: 51 (26,2) II: 30 (15,4) III: 23 (11,8) IV: 86 (44,1)	0: 79 (40,5) 1: 116 (59,5)	< 5 cm: 71 (36,4) ≥ 5 cm: 124 (63,6) fehlend: 0	<u>del11q</u> ^b : ja: 63 (32,3) nein: 127 (65,1) nicht berichtet: 5 (2,6) <u>del17p</u> ^c : ja: 63 (32,3) nein: 132 (67,7)	Zytopenie gesamt: 124 (63,6) ANC ≤ 1,5 · 10 ⁹ /L: 41 (21,0) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 89 (45,6) Thrombozytenzahl ≤ 100 × 10 ⁹ /L: 74 (37,9)

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromoso- menanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Ofatumumab	196	67,0 (37,9-88,0)	59/137 (30,1/69,9)	asiatisch: 2 (1,0) schwarz/af-roameri- kanisch: 9 (4,6) weiß: 177 (90,3) multipel: 0 (0) keine Ant- wort: 8 (4,1)	Median: 90,7 Spanne: 6,4-345,8	CLL: 188 (95,9) SLL: 8 (4,1)	0: 2 (1,0) I: 42 (21,4) II: 39 (19,9) III: 35 (17,9) IV: 78 (39,8)	0: 80 (40,8) 1: 116 (59,2)	< 5 cm: 92 (46,9) ≥ 5 cm: 101 (51,5) fehlend: 3 (1,5)	<u>del11q</u> ^b : ja: 59 (30,1) nein: 132 (67,3) nicht berichtet: 5 (2,6) <u>del17p</u> ^c : ja: 64 (32,7) nein: 132 (67,3)	Zytopenie gesamt: 123 (62,8) ANC ≤ 1,5 · 10 ⁹ /L: 38 (19,4) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 86 (43,9) Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 64 (32,7)

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromoso- menanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Subpopulation del17p											
PCYC-1112-CA Ibrutinib	63	69 (30-84)	25/38 (39,760,3)	asiatisch: 2 (3,2) schwarz/af- roameri- kanisch: 2 (3,2) weiß: 56 (88,9) fehlend: 3 (4,8)	Median: 86 Spanne: (5-250)	CLL: 58 (92,1) SLL: 5 (7,9)	0: 2 (3,2) I: 12 (19,0) II: 7 (11,1) III: 8 (12,7) IV: 34 (54,0)	0: 21 (33,3) 1: 42 (66,7)	< 5 cm: 24 (38,1) ≥ 5 cm: 39 (61,9)	<u>del11q</u> ^b : ja: 13 (20,6) nein: 50 (79,4) <u>del17p</u> ^c : ja: 63 (100)	Zytopenie gesamt: 49 (77,8) ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 14 (22,2) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 40 (63,5) Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 31 (49,2)
PCYC-1112-CA Ofatumumab	64	66 (45-83)	23/41 (35,9/64, 1)	asiatisch: 1 (1,6) schwarz/af- roameri- kanisch: 5 (7,8) weiß: 56 (87,5) fehlend: 2 (3,1)	Median: 92 Spanne: (6-292)	CLL: 59 (92,2) SLL: 5 (7,8)	I: 12 (18,8) II: 11 (17,2) III: 13 (20,3) IV: 28 (43,8)	0: 27 (42,2) 1: 37 (57,8)	< 5 cm: 30 (46,9) ≥ 5 cm: 34 (53,1)	<u>del11q</u> ^b : ja: 14 (21,9) nein: 50 (78,1) <u>del17p</u> ^c : ja: 64 (100)	Zytopenie gesamt: 47 (73,4) ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 16 (25,0) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 32 (50,0) Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 23 (35,9)

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromoso- menanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Subpopulation doppelt refraktär											
PCYC-1112-CA Ibrutinib	34	66 (44-79)	13/21 (38,2/61,8)	asiatisch:	Median:	CLL:	0:	0: 20	< 5 cm:	<u>del11q</u> ^b :	Zytopenie gesamt:
				1 (2,9)	92	32 (94,1)	1 (2,9)	(58,8)	16 (47,1)	ja:	20 (58,8)
										12 (35,3)	
				schwarz/af-roameri-kanisch:	Spanne:	SLL:	I:	1:14	≥ 5 cm:	nein:	ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L:
				3 (8,8)	(15-316)	2 (5,9)	12 (35,3)	(41,2)	18 (52,9)	22 (64,7)	7 (20,6)
				weiß:			II:			<u>del17p</u> ^c :	Hb ≤ 11 g/dL:
				26 (76,5)			5 (14,7)			ja: 9 (26,5)	13 (38,2)
				multipel:			III:			nein:25 (73,5)	Thrombozytenzahl
				1 (2,9)			1 (2,9)				≤ 100 x 10 ⁹ /L:
											13 (38,2)
				fehlend:			IV:				
				3 (8,8)			15 (44,1)				
PCYC-1112-CA Ofatumumab	25	64 (37-78)	9/16 (36,0/64,0)	schwarz/af-roameri-kanisch:	Median:	CLL:	I:	0:	< 5 cm:	<u>del11q</u> ^b :	Zytopenie gesamt:
				2 (8,0)	97	22 (88,0)	10 (40,0)	5 (20,0)	7 (28,0)	ja:	19 (76,0)
										5 (20,0)	
				weiß:	Spanne:	SLL:	II:	1:	≥ 5 cm:	nein:	ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L:
				22 (88,0)	(9-260)	3 (12,0)	2 (8,0)	20 (80,0)	18 (72,0)	20 (80,0)	5 (20,0)
				fehlend:			III:			<u>del17p</u> ^c :	Hb ≤ 11 g/dL:
				1 (4,0)			2 (8,0)			ja:7 (28,0)	14 (56,0)
							IV:			nein:	Thrombozytenzahl
							11 (44,0)			18 (72,0)	≤ 100 x 10 ⁹ /L:
											10 (40,0)

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromoso- menanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
CLL3001 Gesamtpopulation											
PCI- 32765 CLL3001	289	64 (31-86)	96/193 (33,1/66, 8)	weiß: 264 (91,3)	Median: 73,0	CLL: 257 (88,9)	0: 7 (2,7)	0:125 (43,3)	< 5 cm: 121 (41,9)	<u>del11q</u> : ja: 87 (30,1)	Zytopenie gesamt: 122 (42,2)
BR + Ibrutinib				schwarz/af- roameri- kanisch: 8 (2,8)	Spanne: (4-281)	SLL: 32 (11,1)	I: 52 (20,3)	1: 164 (56,7)	≥ 5 cm: 168 (58,1)	nein: 202 (69,9)	ANC ≤ 1.500/μL: 27 (9,3)
				asiatisch: 1 (0,3)			II: 98 (38,3)			<u>del17p</u> : ja: 2 (0,7)	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 80 (27,7)
				indianisch/aus Alaska stam- mend: 1 (0,3)			III: 33 (12,9)			nein: 287 (99,3)	Thrombozytenzahl ≤ 100.000/μL: 75 (26,0)
				Andere: 3 (1,0)			IV: 66 (25,8)				
				Fehlend: 12 (4,2)							

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

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromoso- menanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCI-32765 CLL3001 BR + Placebo	289	63 (36-83)	100/189 (34,6/65,4)	weiß: 264 (91,3)	Median: 69,7	CLL: 257 (88,9)	0: 1 (0,4)	0: 126 (43,6)	< 5 cm: 133 (46,0)	<u>del11q</u> : ja: 65 (22,5)	Zytopenie gesamt: 155 (53,6)
				schwarz/af-roameri-kanisch: 6 (2,1)	Spanne: (3-397)	SLL: 32 (11,1)	I: 63 (24,4)	1: 163 (56,4)	≥ 5 cm: 156 (54,0)	nein: 224 (77,5)	ANC ≤ 1.500/μL: 33 (11,4)
				asiatisch: 2 (0,7)			II: 75 (29,1)			<u>del17p</u> : ja: 0 (0,0)	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 95 (32,9)
				indianisch/aus Alaska stam- mend: 1 (0,3)			III: 43 (16,7)			Nein: 289 (100,0)	Thrombozytenzahl ≤ 100.000/μL: 86 (29,8)
				Andere: 7 (2,4)			IV: 76 (29,5)				
				Fehlend: 9 (3,1)							
a: Basierend auf dem größten, längsten Durchmesser des beabsichtigten Lymphknoten bei <i>Screening</i> durch das IRC Assessment. b: Basierend auf der Laboruntersuchung vor Ort. c: Basierend auf der Laboruntersuchung vor Ort (IWRS-Assignment) d: Ibrutinib + BR (n = 256); Placebo + BR (n = 258) ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin Quelle: [38] Table 5, Table 6; [39] Table 2, [60]											

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

PCYC-1112-CA

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib wurde in einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase III-Zulassungsstudie untersucht.

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Patienten über 18 Jahre mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet waren. Die nicht-Eignung für eine Purinanaloga-basierte Therapie wurde anhand folgender Kriterien definiert, von denen mindestens eines erfüllt sein musste:

- Versagen des Ansprechens (stabile Erkrankung oder Krankheitsprogression während der Behandlung) oder ein progressionsfreies Intervall von weniger als drei Jahren nach der Behandlung mit $\geq$ einer Vortherapie mit mindestens zwei Zyklen einer auf Purin-Analoga oder alkylierenden Wirkstoffen basierenden anti-CD 20-Chemo-Immun-Therapie.
- Alter $\geq$ 70 Jahre, $\geq$ eine Vortherapie mit mindestens zwei Zyklen einer auf Purin-Analoga oder alkylierenden Wirkstoffen basierenden anti-CD 20-Chemo-Immuntherapie.
- Alter $\geq$ 65 Jahre mit Komorbiditäten, $\geq$ eine Vortherapie mit mindestens zwei Zyklen einer auf Purin-Analoga oder alkylierenden Wirkstoffen basierenden anti-CD 20-Chemo-Immuntherapie. Komorbiditäten werden durch mindestens eine der folgenden Eigenschaften definiert:
 - Geschätzte Creatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault von < 70 ml/min
 - Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{L}$ oder Hämoglobin < 10 g/dL
 - Klinisch signifikante Autoimmun-Zytopenie in der Historie
 - ECOG Performance Status = 1
- Purin-Analoga-assoziierte Autoimmun-Anämie oder Autoimmun-Thrombozytopenie in zeitlichem Zusammenhang (innerhalb von vier Wochen) mit einer Purin-Analoga-Therapie in der Krankheitsgeschichte.

- Nachweis einer per Test-Spezifizierung positiven 17p-Deletion mittels FISH (entweder zum Diagnose-Zeitpunkt oder zu jeglichem Zeitpunkt vor Studieneintritt) entweder als einzige oder in Kombination mit weiteren zytogenetischen Anomalien, vorausgesetzt, der Studienteilnehmer hat mindestens eine Vortherapie erhalten.

Eine im Originalprotokoll erwähnte Definition der nicht-Eignung für eine Purinanaloga-basierte Therapie anhand des CIRS-Scores wurde im ersten *Amendment* des Protokolls vom 28. September 2012 durch oben genannte Kriterien ersetzt [61].

Studienteilnehmer mussten einen *ECOG Performance*-Status von 0 oder 1 aufweisen. Das Randomisierungsverhältnis der beiden Gruppen war 1:1. Die beiden Arme waren bezüglich der *Baseline*-Charakteristika im Allgemeinen gut ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag.

Intervention: Es wurden 420 mg (3 Kapseln à 140 mg) Ibrutinib oral einmal täglich gegeben.

Vergleichstherapie: Ofatumumab wurde als intravenöse Infusion in zwölf Dosen über 24 Wochen appliziert. In Woche 1 wurden 300 mg als Initialdosis einmal wöchentlich verabreicht und die Dosis in Woche 2 - 8 auf 2.000 mg einmal wöchentlich und anschließend alle vier Woche bis Woche 24 erhöht.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis Krankheitsprogression fortgeführt und Ofatumumab entsprechend dem prädefinierten Behandlungsplan bis Woche 24 gegeben. Das Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder ein Beenden der Therapie im Ermessen des Prüfarztes konnte ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie rechtfertigen. Die Studienteilnehmer wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (*Lost to Follow up*, Widerruf des *Informed Consent*).

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 06.11.2013 (erster Datenschnitt) und bis zum 06.10.2014 (zweiter Datenschnitt) erhoben wurden. Der erste Datenschnitt stellt die finale Analyse der Studie dar, wobei es sich bei dem zweiten Datenschnitt, um ein Follow-up handelt.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurde das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien, und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACIT-Fatigue-Fragebogen erhoben. Zudem wurden zur Untersuchung der Nebenwirkungen die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet. Als explorative Endpunkte wurden die Veränderung krankheitsbezogener Symptome und Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30- und EQ-5D-5L-Fragebögen erhoben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in den USA, Europa und Australien durchgeführt.

Die vorliegende Studie PCYC-1112-CA wurde bereits im Dossier zur Nutzenbewertung von IMBRUVICA® vom 30.10.2014 vom G-BA als der Zielpopulation des Anwendungsgebietes *erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben* entsprechend bewertet [13].

Janssen-Cilag legt zusätzlich eine publizierte Auswertung von Daten einer großen deutschen Krankenkasse mit 7,6 Millionen Versicherten und 4.198 Patienten mit CLL vor, die hinsichtlich des mittleren Alters der Studienpopulation entspricht. In der Studienpopulation entsprach das mittlere Alter im Ibrutinib-Arm 66,1 Jahre (Standardabweichung 10,15 Jahre) und im Ofatumumab 66,8 Jahre (Standardabweichung 8,88 Jahre). Das mittlere Alter der Patienten mit CLL in den Daten der Krankenkasse betrug 66,1 Jahre (Standardabweichung 13,2 Jahre). Hierbei ist anzumerken, dass eine einzelne Krankenkasse nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation sein muss und dass bei dieser Analyse die Gesamtpopulation aller Patienten mit CLL betrachtet wurde [62].

PCI-32765CLL3001

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Patienten über 18 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer CLL/SLL, welche anhand publizierter Kriterien diagnostiziert wurde und als aktive Erkrankung gemäß IWCLL-Kriterien eingestuft werden konnte, eingeschlossen. Studienteilnehmer mussten mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben und einen ECOG *Performance*-Status von ≤ 1 aufweisen.

Intervention: Es wurden 420 mg (3 Kapseln à 140 mg) Ibrutinib oral einmal täglich gegeben. Als Hintergrundtherapie erhielten sämtliche Studienteilnehmer BR für maximal sechs Zyklen (Bendamustin-Hydrochlorid: 70 mg/m² als IV-Infusion an Tag 2 und 3 im ersten Zyklus und an Tag 1 und 2 in Zyklus 2 bis 6; Rituximab: 375 mg/m² an Tag 1 im ersten Zyklus und 500 mg/m² an Tag 1 im Zyklus 2 bis 6).

Vergleichstherapie: Studienteilnehmer erhielten drei Kapseln des Placebos oral einmal täglich. Als Hintergrundtherapie erhielten sämtliche Studienteilnehmer BR für maximal sechs Zyklen (Bendamustin-Hydrochlorid: 70 mg/m² als Infusion an Tag 2 und 3 im ersten Zyklus und an Tag 1 und 2 in Zyklus 2 bis 6; Rituximab: 375 mg/m² an Tag 1 im ersten Zyklus und 500 mg/m² an Tag 1 im Zyklus 2 bis 6).

Dauer der Studie: Studienteilnehmer erhielten BR als Hintergrundtherapie und zusätzlich entweder Ibrutinib oder Placebo für maximal sechs Zyklen. Anschließend wurde die Behandlung mit Ibrutinib oder Placebo bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten fortgesetzt. Das Studienende wurde als der Zeitpunkt definiert, zu welchem entweder 80 % der Studienteilnehmer verstorben waren oder vier Jahre, nachdem der letzte Studienteilnehmer randomisiert wurde, je nachdem, was zuerst auftrat.

Analysezeitraum: Die Studie CLL3001 wurde am 19. September 2012 initiiert. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 12. Januar 2015 erhoben wurden.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurde das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien, und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACIT-Fatigue-Fragebogen erhoben. Zudem wurden zur Untersuchung der Nebenwirkungen die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet. Als explorative Endpunkte wurden die Veränderung krankheitsbezogener Symptome und Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30-, EORTC QLQ-CLL16- und EQ-5D-5L-Fragebögen erhoben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: Die Studie wurde in Studienzentren in Amerika, Europa und Asien 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 (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2). 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 4-18: 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			
PCYC-1112-CA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CLL3001	ja	Ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfarzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1112-CA ist somit als *niedrig* anzusehen.

PCI-32765CLL3001 (= CLL3001)

Bei der Studie CLL3001 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfarzte waren verblindet, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig angesehen werden kann. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie CLL3001 ist somit als *niedrig* anzusehen.

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.

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mor- talität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Neben- wirkungen
		Progres- sionsfreies Überleben	Gesamt- ansprechen	krankheits- bezogene Symptome	EORTC QLQ-C30 Symptom- skalen	EQ-5D-5L	FACIT- Fatigue	EORTC Funktions- skalen	EORTC QLQ-CLL16	
PCYC- 1112- CA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
CLL 3001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

4.3.1.3.1.1 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 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war. <i>Lost to Follow up</i> -Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Cross-over</i> -Patienten vom Ofatumumab- zum Ibrutinib-Arm wurden zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Ibrutinib-Dosis zensiert.
CLL3001	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war, unabhängig jeglicher nachfolgender antineoplastischer Therapie inkl. <i>Cross-over</i> . Das Gesamtüberleben wurde hinsichtlich des <i>Cross-over</i> von Studienteilnehmern aus dem BR + Placebo-Arm in den BR + Ibrutinib-Arm korrigiert. Als Hauptanalyse für die <i>Cross-over</i> -Korrektur bzgl. Gesamtüberleben wurde basierend auf dem statistischen Analyse Plan [63] die „ <i>Inverse Probability Censoring Weights</i> “ (IPCW) Methode [64, 65] durchgeführt. Es wurden weiterhin verschiedene Methoden der <i>Cross-over</i> -Korrektur für den Endpunkt Gesamtüberleben verwendet. Dabei wurden sowohl die ebenfalls im statistischen Analyse Plan [63] vorspezifizierte Methoden „ <i>Rank Preserving Structure Failure Time</i> “ (RPSFT) Methode [66] als auch die nicht vorspezifizierte „ <i>Iterative Parameter Estimation</i> “ (IPE) Methode [67] jeweils mit unterschiedlichen Konfigurationen, verwendet.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie PCYC-1112-CA unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wechselten zum ersten Datenschnitt 57 Studienteilnehmer der Ofatumumab-Gruppe zum Interventions-Arm, zum Zeitpunkt der späteren Auswertung hatten 123 Studienteilnehmer in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. Dies ist zuungunsten von Ibrutinib und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist als *niedrig* anzusehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL3001

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie CLL3001 verblindet erhoben. Weiterhin ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wechselten 90 Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms in den Interventions-Arm. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. Dies ist zuungunsten von Ibrutinib und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist als *niedrig* anzusehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PCYC-1112-CA

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
PCYC-1112-CA (9 Monate)			
Gesamtpopulation Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)			
Ibrutinib	195	n. e.	0,434 (0,238; 0,789); 0,0049
Ofatumumab	196	n. e.	
Gesamtpopulation Sensitivitätsanalyse ITT (keine Zensierung bei Cross-over) ^b			
Ibrutinib	195	n. e.	0,387 (0,216; 0,695); 0,0010
Ofatumumab	196	n. e.	
Subpopulation del17p Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)			
Ibrutinib	63	n. e.	0,449 (0,191; 1,052); 0,0584
Ofatumumab	64	n. e.	
Subpopulation del17p Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei Cross-over) ^b			
Ibrutinib	63	n. e.	0,429 (0,185; 0,997); 0,0428
Ofatumumab	64	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)			
Ibrutinib	34	n. e.	0,045 (0,005; 0,383); 0,0001
Ofatumumab	25	9,705	
Subpopulation doppelt refraktär Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei Cross-over) ^b			
Ibrutinib	34	n. e.	0,051 (0,006; 0,412); 0,0001
Ofatumumab	25	9,705	
PCYC-1112-CA (18 Monate)			
Gesamtpopulation Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)			
Ibrutinib	195	n. e.	0,475 (0,284; 0,795); 0,046
Ofatumumab	196	n. e.	
Gesamtpopulation Sensitivitätsanalyse ITT (keine Zensierung bei Cross-over) ^b			
Ibrutinib	195	n. e.	0,521 (0,323; 0,838); 0,0072
Ofatumumab	196	n. e.	
Subpopulation del17p Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)			
Ibrutinib	63	n. e.	0,424 (0,198; 0,907); 0,0231
Ofatumumab	64	n. e.	
Subpopulation del17p Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei Cross-over) ^b			
Ibrutinib	63	n. e.	0,485 (0,232; 1,014); 0,0496
Ofatumumab	64	n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation doppelt refraktär Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)			
Ibrutinib	34	n. e.	0,105 (0,029; 0,388); 0,0001
Ofatumumab	25	12,492	
Subpopulation doppelt refraktär Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei Cross-over) ^b			
Ibrutinib	34	n. e.	0,194 (0,061; 0,615); 0,0020
Ofatumumab	25	n. e.	
a: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard Modell mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren und dem Behandlungsarm als einziger Kovariable. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren b: Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit Cross-over zur Ibrutinib-Gruppe. BR: Bendamustin/Rituximab; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; n. e.: Nicht erreicht; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) Quelle: [38] Table 14, Table 14.2.2.1.3; [68]			

Für die Studie CLL3001 wurde zur Korrektur des Cross-over das Gesamtüberleben anhand einer IPCW- sowie anhand einer RPSFT- und einer IPE-Analyse ausgewertet. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie CLL3001

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert ^b
CLL3001, Hauptanalyse, präsepezifiziert			
IPCW ^a (zwei <i>Baseline</i> Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,549 (0,322; 0,935) Bootstrap KI: (0,304; 0,935)	n. b.
BR + Placebo	289		
CLL3001, Sensitivitätsanalyse, präspezifiziert			
RPSFT mit <i>Recensoring</i>			
BR + Ibrutinib	289	0,562 (0,316; 1,000) Bootstrap-KI: (0,38; 1,023)	0,023642
BR + Placebo	289		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert ^b
CLL3001, Sensitivitätsanalyse			
IPCW ^a (vier Baseline Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,570 (0.334; 0.974)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW ^a (zwei Baseline Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: ein Monat)			
BR + Ibrutinib	289	0,491 (0,295; 0,818)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW ^a (zwei Baseline Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen ohne die Variable „Woche“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,543 (0,319; 0,925)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW ^a (zwei Baseline Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „Thrombozyten“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,543 (0,319; 0,922)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW ^a (zwei Baseline Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „Hämoglobin“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,547 (0,322; 0,931)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW ^a (zwei Baseline Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „ANC“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,547 (0,321; 0,93)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW (finale Adjustierung mit GENMOD, ohne Adjustierung mit Baseline Kovariablen)			
BR + Ibrutinib	289	0,558 (0,336; 0,927)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW (finale Adjustierung mit GENMOD , Adjustierung mit zwei Baseline Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0.558 (0.336,0.927)	n. b.
BR + Placebo	289		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert ^b
RPSFT ohne Recensoring			
BR + Ibrutinib	289	0,616 (0,377; 1,005)	0,025047
BR + Placebo	289		
RPSFT mit Recensoring – Common Treatment Effect 80 % ^d			
BR + Ibrutinib	289	0,552 (0,318; 0,959)	0,016362
BR + Placebo	289		
RPSFT mit Recensoring – Common Treatment Effect 60 % ^e			
BR + Ibrutinib	289	0,591 (0,348; 1,003)	0,024468
BR + Placebo	289		
IPE mit Recensoring			
BR + Ibrutinib	289	0,569 (0,329; 0,985)	0,020777
BR + Placebo	289		
IPE ohne Recensoring			
BR + Ibrutinib	289	0,619 (0,379; 1,010)	0,026217
BR + Placebo	289		
ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den BR + Ibrutinib-Arm			
BR + Ibrutinib	289	0,628 (0,385; 1,024)	0,0598 ^c
BR + Placebo	289		
ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den BR + Ibrutinib-Arm			
BR + Ibrutinib	289	0,639 (0,388; 1,052)	0,0760 ^c
BR + Placebo	289		

a: Für die finale Adjustierung des IPCW-Modells wurde die SAS-Prozedur PHREG verwendet.

b: p-Wert beruht auf einseitigem Log Rank-Test

c: p-Wert beruht auf zweiseitigem stratifizierten Log Rank-Test.

d: Für Studienteilnehmer mit Cross-over und Intervention mit BR + Ibrutinib als Folgetherapie wird angenommen, dass der Treatment Effect 80 % des ursprünglichen Treatment Effects beträgt.

e: Für Studienteilnehmer mit Cross-over und Intervention mit BR + Ibrutinib als Folgetherapie wird angenommen, dass der Treatment Effect 60 % des ursprünglichen Treatment Effects beträgt.

ANC: Absolute Neutrophil Count (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); GENMOD: SAS-Prozedur zur Berechnung von Generalized Linear Models; HR: Hazard Ratio; IPCW: Inverse Probability of Censoring Weights; ITT: Intention to Treat; n. b.: nicht berechnet; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PHREG: SAS-Prozedur zur Berechnung von Proprtional Hazards Regression Models; RPFST: Rank Preserving Structural Failure Time

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert ^b
Quelle: [39] Table 9, Table TEFOS03A, [69], [40]			

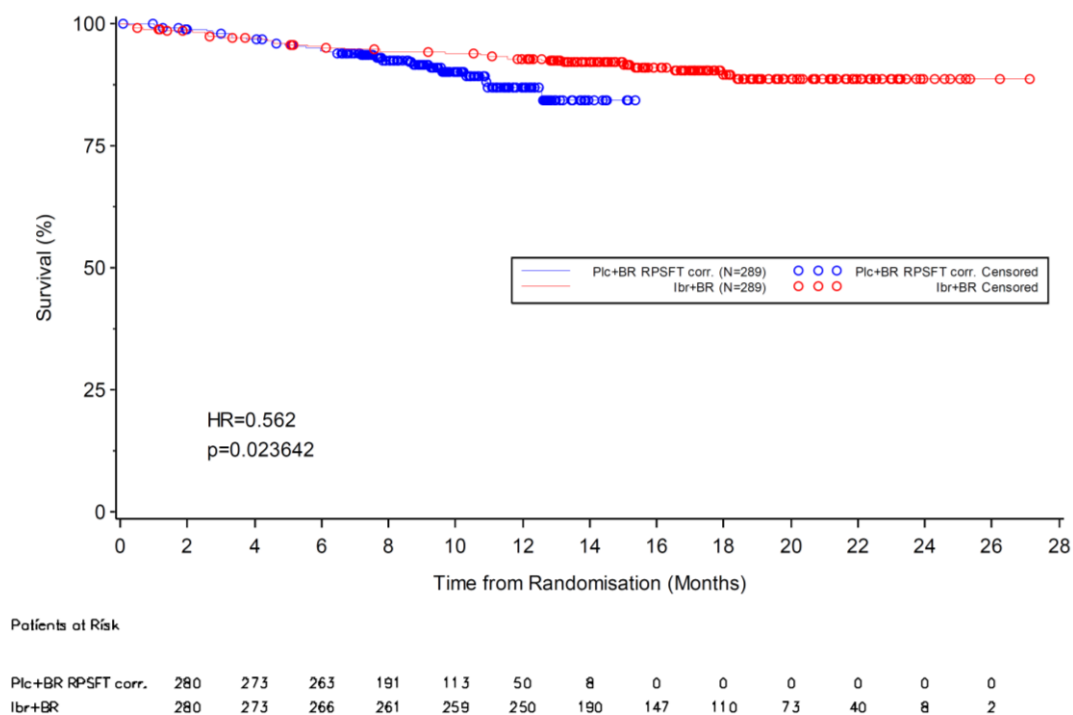
Population 1a:

Bei der Interpretation der Daten für das Gesamtüberleben der Studie CLL3001 ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung der Daten konservativ nach dem ITT-Prinzip erfolgte und hiermit eine Verzerrung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einhergeht. Durch das Amendment INT-3 wurde ab dem 30. Januar 2014 ein *Cross-over* von Studienteilnehmern mit einer IRC bestätigten Progression aus dem Placebo-Arm in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Insgesamt wechselten 90 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe (31,1 %) in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib in Kombination mit BR im Vergleich zu BR aus diesem Grund unterschätzt wird (Tabelle 4-23).

Um das Ergebnis des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer zu korrigieren, die im Studienverlauf in den Ibrutinib-Arm wechselten, wurde für die Darstellung des Gesamtüberlebens die präspezifizierte IPCW-Methode angewendet. Zusätzlich wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt um die Konsistenz der Ergebnisse und die Annahmen, die für das Modell zur *Cross-over*-Korrektur getroffen wurden zu überprüfen.

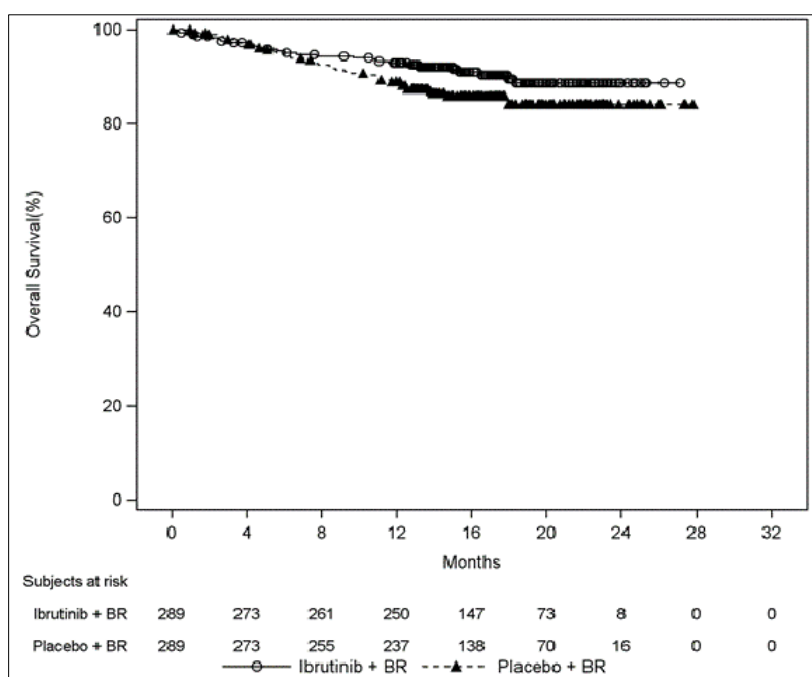
Die Hauptanalyse zur *Cross-over*-Korrektur zeigte für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Studienteilnehmer, die BR ohne Kombination mit Ibrutinib erhalten hatten [HR (95 %-Bootstrap-KI): 0,549 (0,304; 0,935)]. Bei der Analyse der ITT-Population ohne Berücksichtigung des *Cross-over* war ebenfalls die Überlebenswahrscheinlichkeit der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie gegenüber Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms erhöht, jedoch war dieser Effekt nicht statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,628 (0,385; 1,024); p = 0,0598]. Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 92,9 % für BR + Ibrutinib und 88,9 % für BR + Placebo.

Sämtliche Sensitivitätsanalysen der *Cross-over*-Korrektur wie z. B. die RPSFT-Analyse mit *Recensoring*, zeigten Ergebnisse, die mit der Hauptanalyse vergleichbar waren [HR (95 %-Bootstrap-KI): 0,562 (0,38; 1,023); p = 0,023642]. Für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms war ein über alle Analysen hinweg konsistenter Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms zu beobachten.



Quelle: [40], Abb. 2.1

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (RPFST mit *Recensoring*, Log Rank-Test), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001)



Quelle: [69]

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Analyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich Bendamustin-Rituximab- vs. Ibrutinib-Mono-Therapie (PCYC-1112-CA vs. CLL3001)

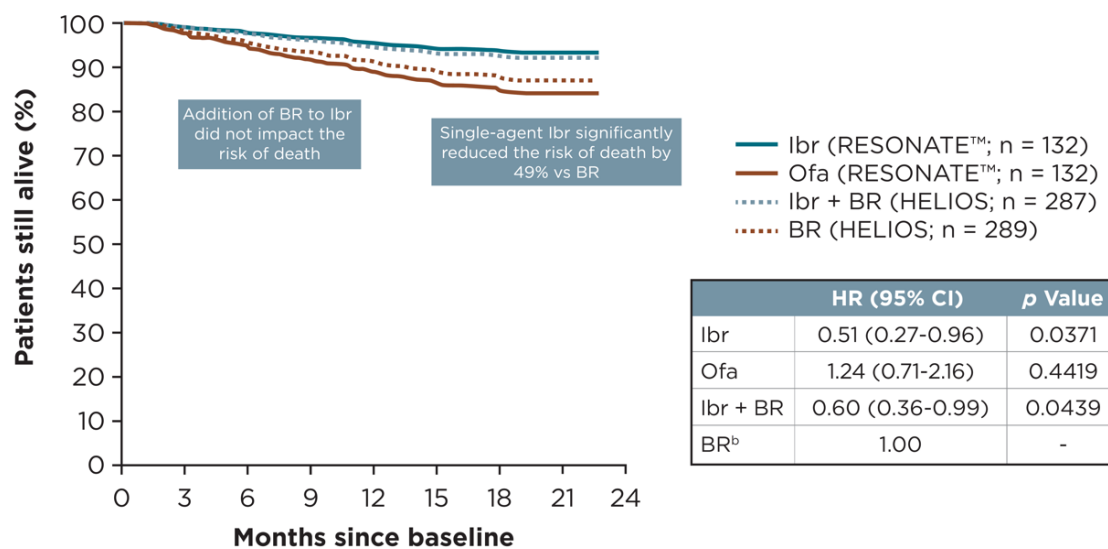
Um einen Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer BR-Therapie bzw. mit einer Kombinationstherapie von BR + Ibrutinib zu erlauben, sind in Tabelle 4-24 Ergebnisse eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA mit den beiden Therapie-Armen der Studie CLL3001 zum Endpunkt *Gesamtüberleben* dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse des indirekten Vergleichs PCYC-1112-CA vs. CLL3001, Endpunkt Gesamtüberleben

Indirekter Vergleich	HR ^a (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA vs. CLL3001	
Ibrutinib-Mono	0,51 (0,27; 0,96); 0,0371
Ofatumumab	1,24 (0,71; 2,16); 0,4419
BR + Ibrutinib	0,60 (0,3; 0,99); 0,0439
BR	1,00
a: Der BR-Arm der Studie CLL3001 wurde als Referenzarm verwendet. Ein HR < 1 ist zu Gunsten von Ibrutinib. Quelle: [70]	

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Studienteilnehmern, die eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten hatten war vergleichbar mit derjenigen, die eine Kombination von BR mit Ibrutinib erhalten hatten [Ibrutinib-Mono: HR (95 %-KI): 0,51 (0,27; 0,96); p = 0,0371; BR + Ibrutinib: HR (95 %-KI): 0,60 (0,3; 0,99); p = 0,0439] (Tabelle 4-24).

Im Vergleich mit einer BR-Therapie ohne Ibrutinib war eine Ibrutinib-Monotherapie mit einer statistisch signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert (Tabelle 4-24 und Abbildung 4-11).



Quelle: [70]

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, PCYC-1112-CA (RESONATE) vs. CLL3001 (HELIOS)

Population 1b:

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse nach einer medianen Behandlungsdauer von neun Monaten eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA gezeigt. Im Interventions-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (nicht erreicht vs. nicht erreicht). Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238; 0,789); $p = 0,0049$] (Tabelle 4-22). Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 90,2 % im Ibrutinib-Arm und 81,3 % im Ofatumumab-Arm.

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis des ITT-Prinzips bestätigte das verringerte Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216; 0,695); $p = 0,0010$]. In dieser Analyse wurden Studienteilnehmer, die vom Ofatumumab-Arm zur Ibrutinib-Gruppe wechselten, nicht zensiert (Tabelle 4-22).

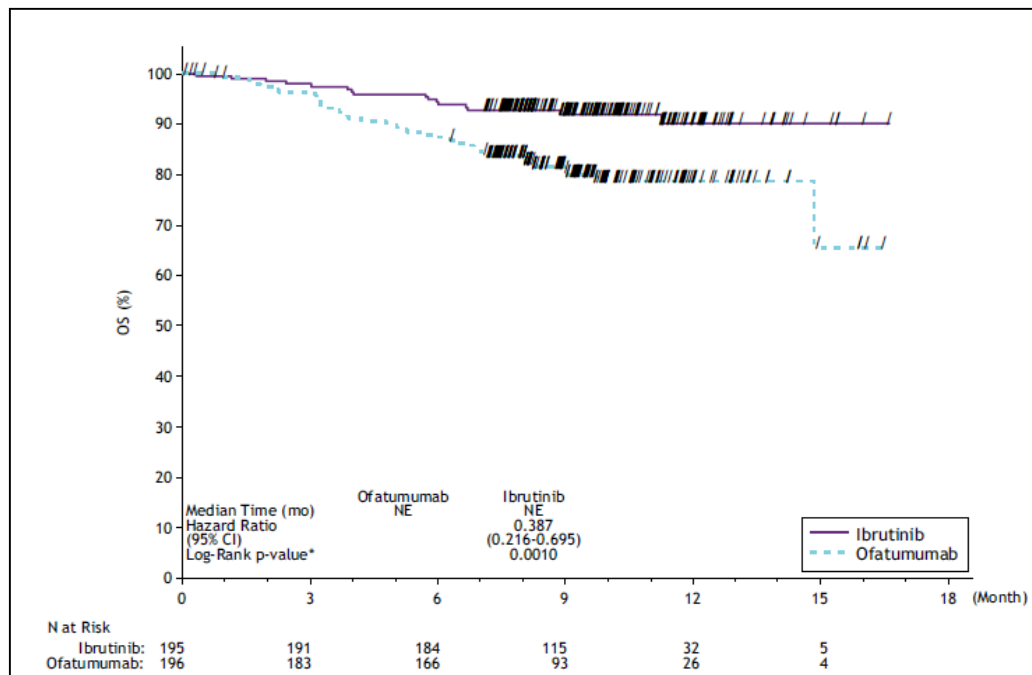
Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung der Daten konservativ nach dem ITT-Prinzip erfolgte und hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einhergeht. Am 08.08.2013 wurde das Wechseln von Studienteilnehmern, die mit Ofatumumab behandelt wurden in die Ibrutinib-Gruppe erlaubt. Insgesamt wechselten zum ersten Datenschnitt 29 % ($n = 57$) der Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe in den Ibrutinib-Arm (zweiter Datenschnitt: $n = 123$), so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab aus diesem Grund unterschätzt wird.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zum späteren Datenschnitt (medianes *Follow-up* 18 Monate) bestätigte sich das oben beschriebene verlängerte Gesamtüberleben durch eine Ibrutinib-Therapie. Im Interventions-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (nicht erreicht vs. nicht erreicht). Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 52,5 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,475 (0,284; 0,795); $p = 0,0046$] (Tabelle 4-22). Zu diesem Zeitpunkt hatten 123 Studienteilnehmer aus dem Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt.

Eine Sensitivitätsanalyse, bei der Studienteilnehmer, die vom Ofatumumab-Arm zur Ibrutinib-Gruppe wechselten, nicht zensiert wurden ergab ebenfalls eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Teilnehmer des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA nach einem medianen *Follow-up* von 18 Monaten [HR (95 %-KI): 0,521 (0,323; 0,838); $p = 0,0072$] (Tabelle 4-22).

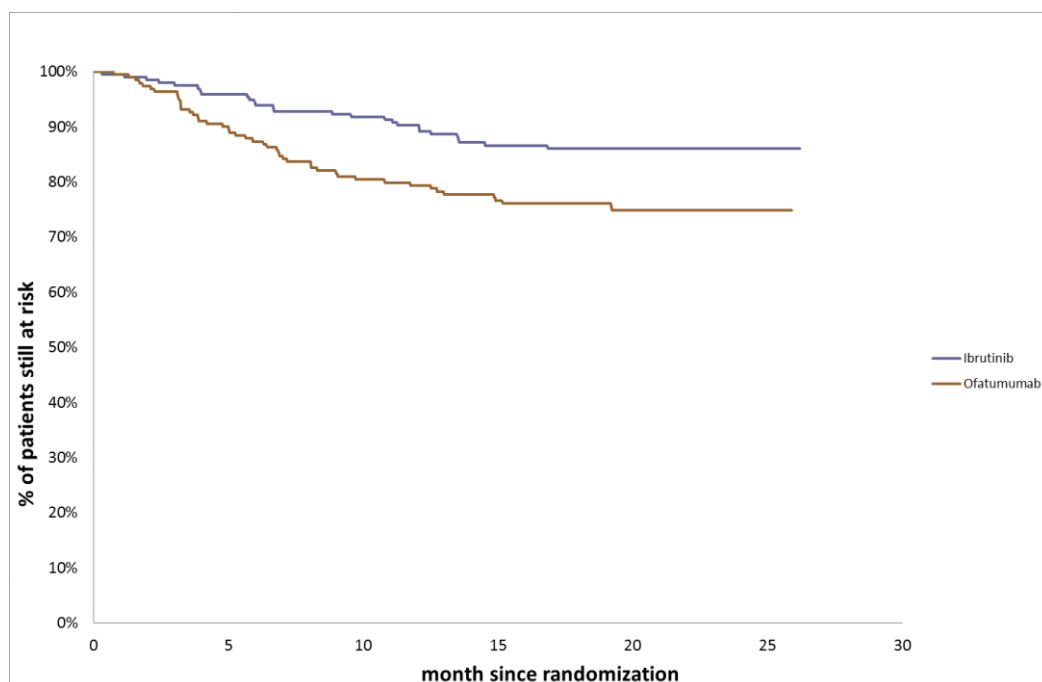
Für die Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer war der Einfluss von Ibrutinib auf das Gesamtüberleben noch deutlicher als für die Gesamtpopulation. Die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten nach einer medianen Studiendauer von neun Monaten ein im Vergleich zu Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms um 94,9 % verringertes Sterberisiko [HR (95 %-KI): 0,045 (0,005; 0,383); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 9,75 Monate). Auch bei der Analyse der ITT-Population ohne Zensierung der Studienteilnehmer, die in den Ibrutinib-Arm gewechselt waren zeigte sich ein ähnliches Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,051 (0,006; 0,412); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 9,75 Monate).

Nach einer medianen Studiendauer von 18 Monaten hatten die Studienteilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation unter Ibrutinib-Therapie weiterhin ein deutlich verringertes Sterberisiko im Vergleich zu Studienteilnehmern unter Ofatumumab-Therapie [HR (95 %-KI): 0,105 (0,029; 0,388); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 12,492). Auch bei nicht-Zensierung der Studienteilnehmer bei *Cross-over* war das Ergebnis vergleichbar [HR (95 %-KI): 0,194 (0,061; 0,615); $p = 0,0020$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: n. e.). Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 97,1 % im Ibrutinib-Arm und war im Ofatumumab-Arm nicht berechenbar.



Quelle: [38] Figure 14.2.2.1.3

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS ohne Zensierung bei *Cross-over*), Ibrutinib vs. Ofatumumab (PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, neun Monate)



Quelle: [68]

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (OS ohne Zensierung bei *Cross-over*), Ibrutinib vs. Ofatumumab (PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, 18 Monate)

Population 2:

Für die Subpopulation der Studie PCYC-1112-CA mit einer 17p-Deletion zeigte sich nach einer medianen Studiendauer von neun Monaten ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms. Für Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion führte die Ibrutinib-Behandlung zu einer Verringerung des Sterberisikos um 55,1 % [HR (95 %-KI): 0,449 (0,191; 1,052); $p = 0,0584$] (Tabelle 4-22).

Wurden die Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, nicht zensiert, zeigte sich ebenfalls eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Vergleich zum Ofatumumab-Arm [HR (95 %-KI): 0,429 (0,185; 0,997); $p = 0,0428$] (Tabelle 4-22). Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 86,8 % im Ibrutinib-Arm und 73,3 % im Ofatumumab-Arm.

Auch nach einer medianen Studiendauer von 18 Monaten hatten Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA, die eine 17p-Deletion aufweisen unter Ibrutinib-Therapie eine statistisch signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Studienteilnehmer des Vergleichsarms [HR (95 %-KI): 0,424 (0,198; 0,907); $p = 0,0231$] (Tabelle 4-22).

Die Sensitivitätsanalyse, bei der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bei *Cross-over* in den Ibrutinib-Arm nicht zensiert wurden, bestätigte dieses Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,485 (0,232; 1,014); $p = 0,0496$] (Tabelle 4-22).

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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 – RCT**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 4-25: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20]: mind. eines der folgenden Kriterien: • neu Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • $\geq 50\%$ Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder $\geq 50\%$ Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Leber oder der Milz • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und $\geq 5 \times 10^9/L$) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): ○ Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder ○ Rückgang der Thrombozytenzahl $\geq 50\%$ oder unter $100 \times 10^9/L$ • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richter-Syndrom)
CLL3001	Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i>; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20]: mind. eines der folgenden Kriterien: • neu Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • $\geq 50\%$ Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder $\geq 50\%$ Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Leber oder der Milz • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und $\geq 5 \times 10^9/L$) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): ○ Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder ○ Rückgang der Thrombozytenzahl $\geq 50\%$ oder unter $100 \times 10^9/L$ • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richter-Syndrom)
Hb: Hämoglobin; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> Quelle: [61], [42]	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

CLL3001

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Zusätzlich wurden die erhobenen Daten zum Ansprechen und progressionsfreiem Überleben durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee beurteilt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
PCYC-1112-CA (9 Monate)				
Gesamtpopulation, IRC-Auswertung				
Ibrutinib		195	n. e.	0,215 (0,146; 0,317); < 0,0001
Ofatumumab		196	8,1	
Gesamtpopulation, Sensitivitätsanalysen ^b				
1)	Ibrutinib	195	n. e.	0,205 (0,141; 0,298); < 0,0001
	Ofatumumab	196	7,9	
2)	Ibrutinib	195	n. e.	0,218 (0,147; 0,322); < 0,0001
	Ofatumumab	196	8,1	
3)	Ibrutinib	195	n. e.	0,133 (0,085; 0,209); < 0,0001
	Ofatumumab	196	8,0	
4)	Ibrutinib	195	k. A.	0,210 (0,143; 0,308); < 0,0001
	Ofatumumab	196	k. A.	
Subpopulation del17p, IRC-Auswertung				
Ibrutinib		63	n. e.	0,241 (0,132; 0,440); < 0,0001
Ofatumumab		64	5,836	
Subpopulation del17p, Sensitivitätsanalysen ^b				
1)	Ibrutinib	63	k. A.	k. A.
	Ofatumumab	64	k. A.	
2)	Ibrutinib	63	k. A.	k. A.
	Ofatumumab	64	k. A.	
3)	Ibrutinib	63	n. e.	0,176 (0,091; 0,339); < 0,0001
	Ofatumumab	64	8,033	
4)	Ibrutinib	63	k. A.	k. A.
	Ofatumumab	64	k. A.	
Subpopulation doppelt refraktär, IRC-Auswertung				
Ibrutinib		34	n. e.	0,057 (0,013; 0,255); < 0,0001
Ofatumumab		25	5,738	

Arm		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation doppelt refraktär, Sensitivitätsanalysen ^b				
1)	Ibrutinib	34	k. A.	k. A.
	Ofatumumab	25	k. A.	
2)	Ibrutinib	34	k. A.	k. A.
	Ofatumumab	25	k. A.	
3)	Ibrutinib	34	n. e.	0,040 (0,009; 0,176); < 0,0001
	Ofatumumab	25	5,311	
4)	Ibrutinib	34	k. A.	k. A.
	Ofatumumab	25	k. A.	
PCYC-1112-CA (18 Monate)				
Gesamtpopulation, IRC-Auswertung				
Ibrutinib		195	n. e.	0,215 (0,146; 0,317); < 0,0001
Ofatumumab		196	8,066	
Gesamtpopulation, INV-Auswertung				
Ibrutinib		195	n. e.	0,106 (0,075; 0,151); < 0,0001
Ofatumumab		196	8,098	
Subpopulation del17p, IRC-Auswertung				
Ibrutinib		63	k. A.	k. A.
Ofatumumab		64	k. A.	
Subpopulation del17p, INV-Auswertung				
Ibrutinib		63	n. e.	0,130 (0,074; 0,230); < 0,0001
Ofatumumab		64	5,869	
Subpopulation doppelt refraktär, IRC-Auswertung				
Ibrutinib		34	k. A.	k. A.
Ofatumumab		25	k. A.	
Subpopulation doppelt refraktär, INV-Auswertung				
Ibrutinib		34	n. e.	0,041 (0,013; 0,124); < 0,0001
Ofatumumab		25	5,311	

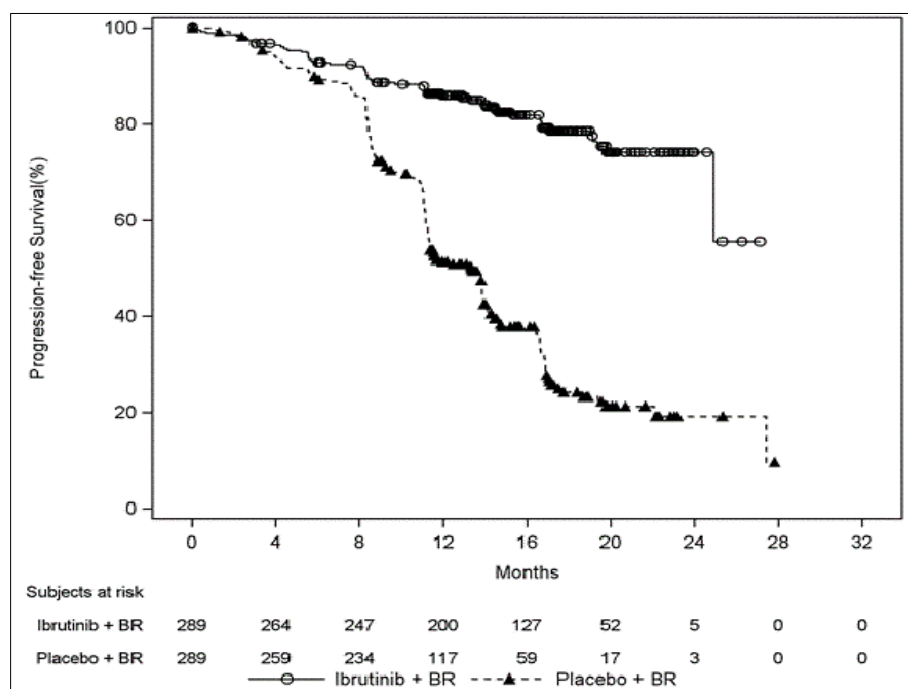
Arm		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
CLL3001				
Gesamtpopulation, IRC-Auswertung				
BR + Ibrutinib		289	n. e.	0,203 (0,150; 0,276); < 0,0001
BR + Placebo		289	13,3	
Gesamtpopulation, Sensitivitätsanalysen ^c				
1)	BR + Ibrutinib	289	n. e.	0,208 (0,154; 0,280); < 0,0001
	BR + Placebo	289	11,83	
2)	BR + Ibrutinib	289	n. e.	0,200 (0,147; 0,272); < 0,0001
	BR + Placebo	289	13,34	
3)	BR + Ibrutinib	289	n. e.	0,201 (0,148; 0,274); < 0,0001
	BR + Placebo	289	13,34	
4)	BR + Ibrutinib	289	n. e.	0,212 (0,157; 0,287); < 0,0001
	BR + Placebo	289	13,34	
5)	BR + Ibrutinib	289	n. e.	0,201 (0,145; 0,278); < 0,0001
	BR + Placebo	289	13,90	
a: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test und Cox-Modell. b: 1) PFS-Ereignis, wenn vor Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen wurde; 2) Zensierung von Studienteilnehmern, wenn vor Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen wurde; 3) Auswertung durch Prüfarzte; 4) Nicht stratifizierte Analyse (Log Rank-Test, Cox-Modell). c: 1) PFS-Ereignis, wenn eine nachfolgende antineoplastische Therapie begonnen wurde; 2) Gebrauch von einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie vor einer dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod; 3) Follow up der Krankheitserfassung; 4) Nicht-stratifizierte Analyse (Log Rank-Test, Cox-Modell); 5) Auswertung gemäß Prüfarzt. BR: Bendamustin/Rituximab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; k. A.: Keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht; PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben) Quelle: [38] Table 14.2.1.2, 14.2.1.3, 14.2.1.4, 14.2.1.5;[71]; [39]Table TEFPPFS03A, TEFPPFS03B, TEFPPFS04, TEFPPFS05, TEFPPFS06				

Population 1a:

Für den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* der Studie CLL3001 zeigte sich für die Gesamtpopulation eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie (Tabelle 4-27 und Abbildung 4-11). Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur BR-Hintergrundtherapie um 79,7 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,203 (0,150; 0,276); $p < 0,0001$]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse durch ein verblindetes IRC-Komitee, wurde dabei für die Ibrutinib-Population der Median des PFS noch nicht erreicht, wohingegen unter den Studienteilnehmern des Kontroll-Arms ein medianes PFS von 13,3 Monaten beobachtet wurde (nicht erreicht vs. 13,3 Monate). Eine derartige Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (es handelt sich um bereits vortherafierte Patienten) besonders bemerkenswert.

Die Ergebnisse der Prüfarzt-Bewertung bestätigen dieses Ergebnis (Sensitivitätsanalyse 5). Hier war das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kontrolltherapie ebenfalls um 79,9 % reduziert [HR (95 %-KI): 0,201 (0,145; 0,278); $p < 0,0001$].

Auch weitere Sensitivitätsanalysen (1 bis 5, Tabelle 4-27) zeigten konsistent und statistisch signifikant den Vorteil der BR-Kombination mit Ibrutinib gegenüber der BR-Hintergrundtherapie.



Quelle: [39], Figure 1

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (Hauptanalyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich Bendamustin-Rituximab- vs. Ibrutinib-Mono-Therapie (PCYC-1112-CA vs. CLL3001)

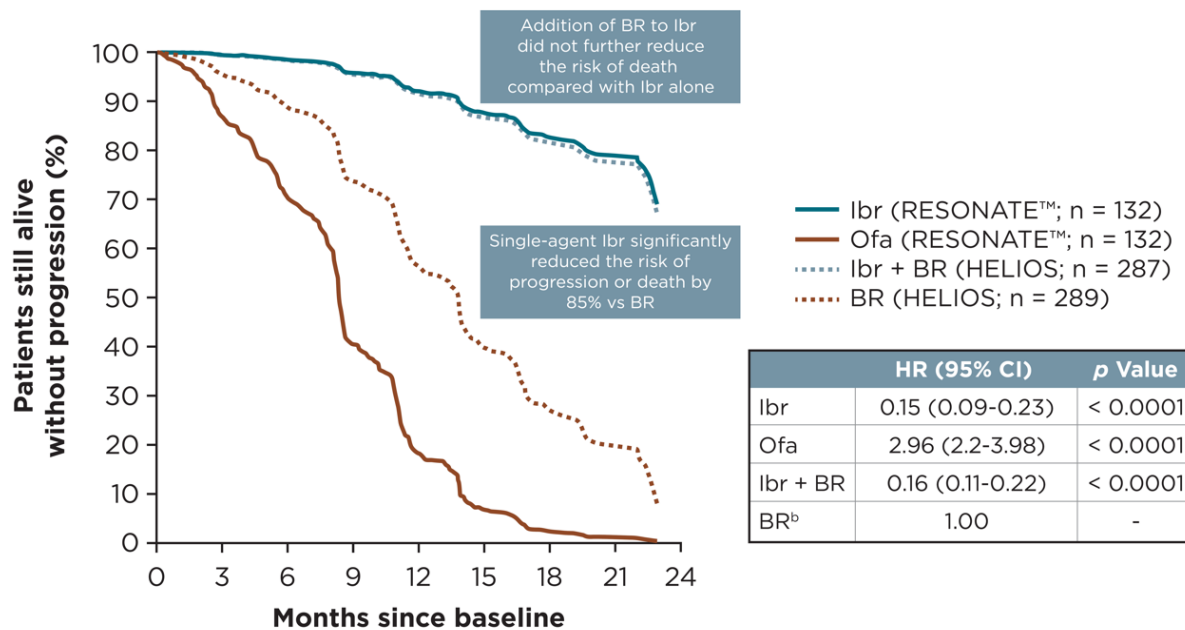
Um einen Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer BR-Therapie bzw. mit einer Kombinationstherapie von BR + Ibrutinib zu erlauben, sind in Tabelle 4-28 Ergebnisse eines indirekten Vergleichs des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA mit den beiden Therapie-Armen der Studie CLL3001 zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse des indirekten Vergleichs PCYC-1112-CA vs. CLL3001, Endpunkt progressionsfreies Überleben

Indirekter Vergleich	HR ^a (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA vs. CLL3001	
Ibrutinib-Mono	0,15 (0,09; 0,23); < 0,0001
Ofatumumab	2,96 (2,2; 3,98); < 0,0001
BR + Ibrutinib	0,16 (0,11; 0,22); < 0,0001
BR	1,00
a: Der BR-Arm der Studie CLL3001 wurde als Referenzarm verwendet. Ein HR < 1 ist zu Gunsten von Ibrutinib. Quelle: [70]	

Beim indirekten Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie aus BR mit Ibrutinib zeigten sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens vergleichbare Ergebnisse für beide Interventionen [Ibrutinib-Mono: HR (95 %-KI): 0,15 (0,09; 0,23); $p < 0,0001$; BR + Ibrutinib: HR (95 %-KI): 0,16 (0,11; 0,22); $< 0,0001$].

Der indirekte Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer BR-Kombinationstherapie zeigte eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie (Tabelle 4-28 und Abbildung 4-12).



Quelle: [70]

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben, PCYC-1112-CA vs. CLL3001

Population 1b:

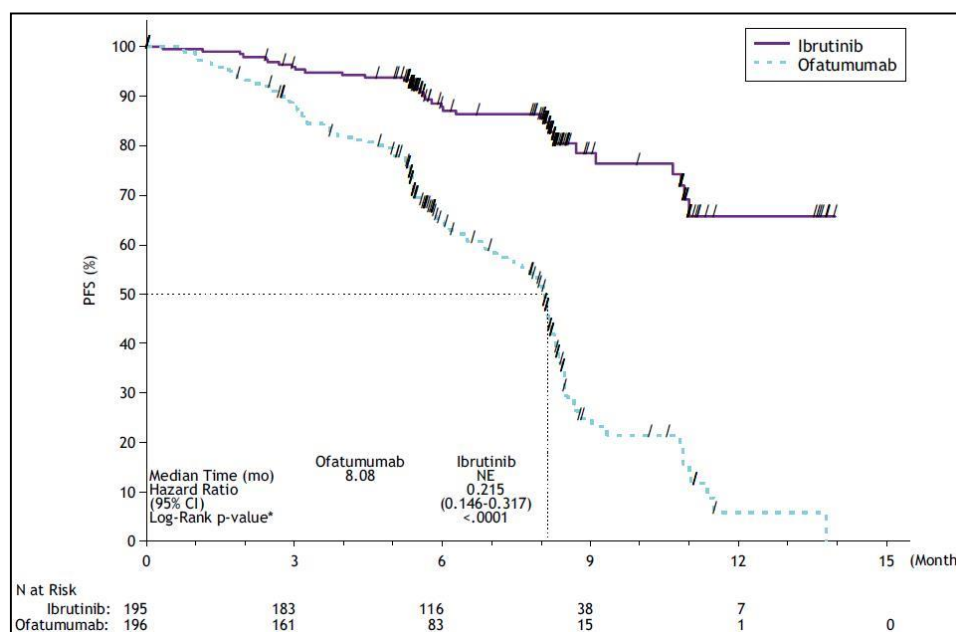
Für die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA nach einem medianen Follow-up von neun Monaten (Tabelle 4-27) zeigte sich, bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 78,5 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146; 0,317); $p < 0,0001$]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse durch ein verblindetes Review-Komitee, wurde dabei für die Ibrutinib-Population der Median des progressionsfreien Überlebens noch nicht erreicht, wohingegen unter den Ofatumumab-Studienteilnehmern ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,1 Monaten beobachtet wurde (nicht erreicht vs. 8,1 Monate).

Unter Berücksichtigung verschiedener Zensierungsregeln bestätigten die durchgeführten Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse für die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA zum medianen *Follow-up* von neun Monaten. Wenn vor einer Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen und dieses als progressionsfreies Überlebens-Ereignis gewertet wurde, zeigte sich ein vermindertes Risiko des progressionsfreien Überlebens von 79,5 % [HR (95 %-KI): 0,205 (0,141; 0,298); $p < 0,0001$]. Ein vergleichbares Ergebnis wurde beobachtet, wenn eine Zensierung vorgenommen wurde [HR (95 %-KI): 0,218 (0,147; 0,322); $p < 0,0001$].

Das Auftreten einer Progression wurde zusätzlich durch einen nicht verblindeten Prüfarzt beurteilt. Die Ergebnisse dieser separaten Auswertung unterstreichen ebenfalls die Ergebnisse zur Hauptanalyse [HR (95 %-KI): 0,133 (0,085; 0,209); $p < 0,0001$]. Auch die nicht stratifizierte Analyse zeigte ein vermindertes Risiko um 79,0 % [HR (95 %-KI): 0,210 (0,143; 0,308); $p < 0,0001$].

Nach einem medianen *Follow-up* von 18 Monaten war das Progressions- oder Sterberisiko für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms gegenüber Teilnehmern des Ofatumumab-Arms nach Prüfarzt-Bewertung weiterhin um 89,4 % verringert [HR (95 %-KI): 0,106 (0,075; 0,151); $p < 0,0001$]. Weitere Sensitivitätsanalysen lagen zu diesem Datenschnitt nicht vor.

Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA der doppelt refraktären Subpopulation hatten zum medianen Follow-up von neun Monaten unter Ibrutinib-Therapie laut IRC ebenfalls ein deutlich geringeres Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod als unter Ofatumumab-Therapie [HR (95 %-KI): 0,057 (0,013; 0,255); $p < 0,0001$]. Bei Auswertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt wurde dieses Ergebnis bestätigt [HR (95 %-KI): 0,040 (0,009; 0,176); $p < 0,0001$]. Zum Datenschnitt von 18 Monaten blieb das Ergebnis der Prüfarzt-Auswertung unverändert [HR (95 %-KI): 0,041 (0,013; 0,124); $p < 0,0001$]. Weitere Sensitivitätsanalysen lagen zu diesem Datenschnitt nicht vor.



Quelle: [38] Figure 14.2.1.1.1

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Ofatumumab (PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, neun Monate)

Population 2:

Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA, die eine 17p-Deletion aufwiesen, hatten zum medianen Follow-up von neun Monaten laut IRC-Bewertung unter Ibrutinib-Therapie ein reduziertes Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zu Studienteilnehmer, die Ofatumumab erhielten [HR (95 %-KI): 0,241 (0,132; 0,440); $p < 0,0001$]. Auch eine Bewertung durch Prüfarzte ergab ein vergleichbares Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,176 (0,091; 0,339); $p < 0,0001$]. Eine Bewertung durch Prüfarzte zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte auch zu diesem Zeitpunkt eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, als für Teilnehmer des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 0,130 (0,074; 0,230); $p < 0,0001$].

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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.

Ansprechen – 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 Ansprechen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Gesamtansprechrate (CR, CRi, nPR oder PR) und Gesamtansprechrate mit PRL (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20]: CR: alle der folgenden Kriterien • keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ • Hb $\geq 11 \text{ g/L}$ • absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4.000/\mu\text{L}$ CRi: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie PR: • $\geq 50 \%$ Rückgang der Lymphozytenzahl von <i>Baseline</i> oder $\leq 4.000/\mu\text{L}$ und mind. eines der folgenden Kriterien • $\geq 50 \%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50 \%$ des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50 \%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb $\geq 11 \text{ g/L}$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> PRL: Lymphozytose nachweisbar, Lymphknoten und Leber oder Milz waren zur <i>Baseline</i> auswertbar mind. eines der folgenden Kriterien: • $\geq 50 \%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50 \%$ des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50 \%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb $\geq 11 \text{ g/L}$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i>

Studie	Operationalisierung
CLL3001	Gesamtansprechrate, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit messbarer Erkrankung zur <i>Baseline</i>, welche mindestens ein CR, CRi, PR oder nPR erreicht haben, beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20]: CR: alle der folgenden Kriterien • keine signifikante Lymphadenopathie ($> 1,5$ cm) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ • Hb ≥ 11 g/L • absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4.000/\mu L$ CRi: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie PR: • ≥ 50 % Rückgang der Lymphozytenzahl von <i>Baseline</i> oder $\leq 4.000/\mu L$ und mind. eines der folgenden Kriterien • ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb ≥ 11 g/L oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> PRL: Lymphozytose nachweisbar, Lymphknoten und Leber oder Milz waren zur <i>Baseline</i> auswertbar mind. eines der folgenden Kriterien: • ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb ≥ 11 g/L oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); CR: <i>Complete Response</i> (komplettes Ansprechen); Hb: Hämoglobin; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; nPR: <i>Nodular Partial Response</i> (nodulares partielles Ansprechen); PR: <i>Partial Response</i> (partielltes Ansprechen); PRL: <i>Partial Response with Lymphocytosis</i> (partielltes Ansprechen mit Lymphozytose) Quelle: [61], [42]

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 Ansprechen 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
PCYC-1112-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben in Studienregistern ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

CLL3001

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden zusätzlich an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen 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 Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Ansprechen ^a n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA (9 Monate)					
Gesamtpopulation, Gesamtansprechrates ^b					
Ibrutinib	195	83 (42,6)	16,95 (7,91; 36,35); < 0,00001	10,16 (5,06; 20,42); < 0,00001	0,38 (0,31; 0,46); < 0,00001
Ofatumumab	191	8 (4,1)			
Subpopulation del17p, Gesamtansprechrates ^b					
Ibrutinib	63	30 (47,6)	18,48 (5,24; 65,18); < 0,0001	10,16 (3,27; 31,6); < 0,0001	0,43 (0,3; 0,53); < 0,00001
Ofatumumab	64	3 (4,7)			
Subpopulation doppelt refraktär, Gesamtansprechrates ^b					
Ibrutinib	34	13 (38,2)	n. b.	n. b.	0,3824 (0,219; 0,546); < 0,0001
Ofatumumab	25	0 (0,0)			
PCYC-1112-CA (18 Monate)					
Gesamtpopulation, Gesamtansprechrates ^b					
Ibrutinib	195	89 (45,6)	19,73 (9,21; 42,26); < 0,0001	11,18 (5,58; 22,42); < 0,0001	0,4156 (0,34; 0,49); < 0,0001
Ofatumumab	191	8 (4,2)			
Subpopulation del17p Gesamtansprechrates ^b					
Ibrutinib	63	31 (49,2)	19,70 (5,59; 69,44); < 0,0001	10,50 (3,38; 32,59); < 0,0001	0,4452 (0,31; 0,58); < 0,0001
Ofatumumab	64	3 (4,7)			
Subpopulation doppelt refraktär Gesamtansprechrates ^b					
Ibrutinib	34	13	n. b.	n. b.	0,3824 (0,22; 0,55); < 0,0001
Ofatumumab	25	0			
CLL3001					
Gesamtpopulation, Gesamtansprechrates ^b					
BR + Ibrutinib	289	239 (82,7)	2,31 (1,55; 3,44); < 0,0001 ^c	1,22 (1,11; 1,34); < 0,0001 ^c	0,150 (0,081; 0,219); < 0,0001 ^c
BR + Placebo	289	196 (67,8)			

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Ansprechen ^a n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
a: Erhebung durch ein verblindetes, unabhängiges Review-Komitee. b: CR, CRi, nPR oder PR c: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 -Test, stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1). BR: Bendamustin/Rituximab; CR: <i>Complete Response</i> (komplettes Ansprechen); KI: Konfidenzintervall; nPR: <i>Nodular Partial Response</i> (nodulares partielles Ansprechen); OR: <i>Odds Ratio</i> ; PR: <i>Partial Response</i> (partielltes Ansprechen); PRL: <i>Partial Response with Lymphocytosis</i> (partielltes Ansprechen mit Lymphozytose); RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> Quelle: [38] Table 15, 16-Monats-Daten; [72]; [73]					

Population 1a:

Für den Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich in der Studie CLL3001 bei Betrachtung der Gesamtansprechrate mit einem Relativen Risiko von 1,22 (95 %-KI: 1,11; 1,34; $p < 0,0001$) ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm [OR (95 %-KI): 2,31 (1,55; 3,4); RD (95 %-KI): 0,150 (0,081; 0,219)] (Tabelle 4-31). Von den Teilnehmern, die BR mit Ibrutinib erhalten hatten, zeigten 83,3 % mindestens ein partielles Ansprechen, während dies bei 68,3 % der Studienteilnehmer beobachtet wurde, die die alleinige Hintergrundtherapie BR erhalten hatten. Da bei Randomisierung nach Refraktärität auf Purinanaloga und Anzahl der Vortherapien stratifiziert wurde, wurde für die Ansprechrate ein Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 -Test, stratifiziert nach den oben genannten Kriterien, durchgeführt. Der resultierende p-Wert betrug weniger als 0,0001.

Population 1b:

Nach einer medianen Behandlungsdauer von neun Monaten zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA bezogen auf den Endpunkt *Ansprechen* eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab (Tabelle 4-31). Die Gesamtansprechrate war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 38,5 % erhöht [42,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$, RR (95 %-KI): 10,16 (5,06 - 20,42); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,38 (0,31 - 0,46); $p < 0,00001$]. Bei Studienteilnehmern im Interventions-Arm mit Ibrutinib wurde zudem eine höhere Gesamtansprechrate inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose beobachtet [62,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 38,23 (17,79; 82,16); $p < 0,0001$, RR (95 %-KI): 14,94 (7,52; 29,69); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,58 (0,51; 0,66); $p < 0,00001$].

Das Ansprechen wurde neben der Einschätzung durch das unabhängige, verblindete Komitee ebenfalls durch nicht verblindete Prüfarzte beurteilt. Auf eine Darstellung der Prüfarztergebnisse im Rahmen dieses Nutzendossiers wird verzichtet, da eine verblindete Erhebung mit einer höheren Ergebnissicherheit assoziiert ist. Die Ergebnisse sind im Studienbericht [38] in Tabelle 4-31 sowie in den Nachberechnungen für die Studie PCYC-1112-CA [72] aufgeführt.

Bei Betrachtung der Gesamtopulation zu einem medianen Follow-up von 18 Monaten bestätigte sich das oben beschriebene Ansprechen der Teilnehmer (Tabelle 4-31). Auch hier zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrate war im Ibrutinib-Arm gegenüber dem Ofatumumab-Arm um 41,4 % erhöht (45,6 vs. 4,2 %, OR (95 %-KI): 19,73 (9,21; 42,26); $p < 0,0001$, RR (95 %-KI): 11,18 (5,58; 22,42); $p < 0,0001$, RD (95 %-KI): 0,4156 (0,34; 0,49); $p < 0,0001$).

Die doppelt refraktäre Subpopulation der Studie PCYC-1112-CA zeigte zum ersten Datenschnitt eine Gesamtansprechrate von 38,2 % im Ibrutinib-Arm, während Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, die doppelt refraktär auf Vortherapien waren, kein Ansprechen auf die Therapie zeigten (0,0 %). Auch nach einer medianen Studiendauer von 18 Monaten blieb das Ergebnis unverändert.

Population 2:

Für die Subpopulation del17p der Studie PCYC-1112-CA zeigte sich nach einer medianen Studiendauer von neun Monaten eine Überlegenheit des Interventions-Arms gegenüber des Kontroll-Arms (Tabelle 4-31). Hier war die Gesamtansprechrate der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms gegenüber des Ofatumumab-Arms um 42,9 % erhöht (47,6 vs. 4,7 %, [OR (95 %-KI): 18,48 (5,24; 65,18); $p < 0,0001$].

Auch nach einer medianen Studiendauer von 18 Monaten zeigte sich eine Überlegenheit des Interventions-Arms gegenüber des Kontroll-Arms hinsichtlich der Gesamtansprechrate (Tabelle 4-31). Diese war um 44,5 % zugunsten der Behandlung mit Ibrutinib erhöht (49,2 vs. 4,7 %, [OR (95 %-KI): 19,70 (5,59; 69,44); $p < 0,0001$].

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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.

Krankheitsbezogene Symptome – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von krankheitsbezogenen Symptomen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Erhebung der krankheitsbezogenen Symptome durch den Prüfarzt zum <i>Screening</i>-Zeitpunkt und regelmäßig im Verlauf der Therapie anhand eines CRF und Klassifizierung nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0 und Kodierung gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 16.1. <u>Übersicht über krankheitsbezogene Symptome:</u> • Fatigue • Nachtschweiß • Fieber • Gewichtsverlust • abdominale Schmerzen/abdominales Unwohlsein • Anorexie <u>Veränderung der Schwere der Symptome im Vergleich zur <i>Baseline</i>:</u> • Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung um mind. 1 Grad post-<i>Baseline</i> • Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung um mind. 2 Grad post-<i>Baseline</i>
CLL3001	<u>Krankheitsbezogene Symptome:</u> Erhebung der krankheitsbezogenen Symptome durch den Prüfarzt zum <i>Screening</i>-Zeitpunkt und regelmäßig im Verlauf der Therapie anhand eines CRF und Klassifizierung nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0 und Kodierung gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 16.1 <u>Übersicht über krankheitsbezogene Symptome:</u> • Fatigue • Nachtschweiß • Fieber • Gewichtsverlust • abdominale Schmerzen/abdominales Unwohlsein aufgrund von Splenomegalie • Anorexie <u>Veränderung der Schwere der Symptome im Vergleich zur <i>Baseline</i>:</u> • Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung um mind. 1 Grad post-<i>Baseline</i> • Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung um mind. 2 Grad post-<i>Baseline</i>
CTCAE: CRF: NCI: Quelle: [61]. [42]	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbezogene Symptome 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
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Daten der krankheitsbezogenen Symptome wurden in der Studie PCYC-1112-CA unverblindet von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population (Ibrutinib-Arm: n = 195 (100 %), Ofatumumab-Arm: n = 191 (97,4 %)). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *krankheitsbezogene Symptome* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL3001

In der Studie CLL3001 wurden die Daten der krankheitsbezogenen Symptome verblindet von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der ITT-Population (BR-Arm + Ibrutinib: n = 289, BR-Arm + Placebo: n = 289). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *krankheitsbezogene Symptome* als niedrig und mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert anzusehen ist.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Schweregrad bei Screening, Studie PCYC-1112 und CLL3001

Arm	Anzahl Studienteilnehmer					
	Gewichtsverlust	Fatigue	Fieber	Nachtschweiß	Bauchschmerzen	Anorexie
PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation						
Screening nicht vorhanden/Grad < 1						
Ibrutinib	173	105	181	125	166	176
Ofatumumab	171	98	181	142	178	175
Screening Grad 1						
Ibrutinib	15	67	7	43	20	12
Ofatumumab	11	69	4	29	6	9
Screening Grad 2						
Ibrutinib	1	15	1	21	3	1
Ofatumumab	4	17	1	15	2	2
Screening Grad 3						
Ibrutinib	0	2	0	0	0	0
Ofatumumab	0	1	0	0	0	0
Screening fehlend						
Ibrutinib	6	6	6	6	6	6
Ofatumumab	5	6	5	5	5	5
Total						
Ibrutinib	195	195	195	195	195	195
Ofatumumab	191	191	191	191	191	191
CLL3001, Gesamtpopulation						
Screening nicht vorhanden/Grad < 1						
BR + Ibrutinib	263	132	277	154	256	270
BR + Placebo	255	129	276	152	256	265
Screening Grad 1						
BR + Ibrutinib	20	105	9	74	28	15
BR + Placebo	21	101	10	77	24	17
Screening Grad 2						
BR + Ibrutinib	6	49	3	61	4	3
BR + Placebo	12	56	2	60	7	6

Arm	Anzahl Studienteilnehmer					
	Gewichtsverlust	Fatigue	Fieber	Nachtschweiß	Bauchschmerzen	Anorexie
<i>Screening Grad 3</i>						
BR + Ibrutinib	0	3	0	0	1	1
BR + Placebo	1	3	1	0	2	1
<i>Screening fehlend</i>						
BR + Ibrutinib	0	0	0	0	0	0
BR + Placebo	0	0	0	0	0	0
Total						
BR + Ibrutinib	289	289	289	289	289	289
BR + Placebo	289	289	289	289	289	289
Quelle: [74], [75]						

Für die Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 wurde das Auftreten und der Schweregrad der krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust*, *Fatigue*, *Fieber*, *Nachtschweiß*, *Bauchschmerzen* und *Anorexie* beim *Screening* und während des Behandlungszeitraums dokumentiert. In Tabelle 4-79 ist der Schweregrad des Symptoms beim *Screening* angegeben.

Population 1a:

Das Symptom *Gewichtsverlust* wurde für den Großteil der Studienteilnehmer der Studie CLL3001 in beiden Studienarmen beim *Screening* als nicht vorhanden/< Grad 1 eingestuft (BR + Ibrutinib: 263; BR + Placebo: 255). 20 Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms sowie 21 Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms litten unter Gewichtsverlust mit einem Schweregrad 1, sechs bzw. zwölf Studienteilnehmer zeigten zur *Baseline* einen Gewichtsverlust mit Schweregrad 2. Ein Studienteilnehmer des Placebo-Arms wies das Symptom *Gewichtsverlust* beim *Screening* mit einem Schweregrad 3 auf.

Für das Symptom *Fatigue* wurde bei ca. der Hälfte der Patienten beider Studienarme beim *Screening* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft. 105 Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und 101 Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms wiesen eine *Fatigue* mit einem Schweregrad 1 auf, bei 49 bzw. 56 Studienteilnehmern wurde beim *Screening* das Symptom *Fatigue* mit einem Schweregrad 2 festgestellt. Drei Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms sowie drei Teilnehmer des BR + Placebo-Arms zeigte eine *Fatigue* mit Schweregrad 3 vor Beginn der Therapie.

Das Symptom *Fieber* wurde bei einem Großteil der Studienteilnehmer beider Studienarme nicht oder nur in geringem Maß beobachtet („nicht vorhanden/< Grad 1“). Eine geringe Anzahl an Patienten wurde beim *Screening* in die Kategorie 1 eingestuft (BR + Ibrutinib-Arm: neun Patienten, BR + Placebo-Arm: zehn Patienten). Drei Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und zwei Teilnehmer des BR + Placebo-Arms wiesen vor Therapiebeginn Fieber mit einem Schweregrad 2 auf. Bei einem Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms wurde zum Zeitpunkt des *Screenings* Fieber mit einem Schweregrad 3 festgestellt.

Das Symptom *Nachtschweiß* wurde beim *Screening* bei ca. der Hälfte der Studienteilnehmer in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft. Bei 74 Studienteilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms wurde dieses Symptom mit Schweregrad 1 festgestellt, für Studienteilnehmer des Placebo-Arms war dies bei 77 Teilnehmern der Fall. Mit Schweregrad 2 wurde das Symptom *Nachtschweiß* bei 61 Teilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms und 60 Teilnehmern des BR + Placebo-Arms eingestuft.

Das Symptom *Bauchschmerzen* wurde während des *Screenings* bei einem Großteil beider Patientengruppen gar nicht oder mit geringer Schwere festgestellt. 28 Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms sowie 24 Teilnehmer des BR + Placebo-Arms wiesen das Symptom *Bauchschmerzen* mit einem Schweregrad 1 auf. Bei vier Teilnehmern des Interventionsarms und sieben Teilnehmern des Kontroll-Arms wurde dieses Symptom mit einem Schweregrad 2 vor Beginn der Therapie festgestellt. Ein Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms sowie zwei Studienteilnehmer des Placebo-Arms wiesen einen Schweregrad 3 beim *Screening* auf.

Auch für das Symptom *Anorexie* wurde der Schweregrad für den Großteil der Patienten beider Studienarme zum *Screening*-Zeitpunkt in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft. Ein Schweregrad 1 wurde bei 15 Studienteilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms und bei 17 Studienteilnehmern des Placebo-Arms festgestellt. Ein Schweregrad 2 wurde bei drei Studienteilnehmern des Interventionsarms und bei sechs Studienteilnehmern des Kontroll-Arms festgestellt. Ein Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms sowie zwei Teilnehmer des BR + Placebo-Arms wiesen eine Anorexie mit einem Schweregrad 3 beim *Screening* auf.

Population 1b:

Das Symptom *Gewichtsverlust* wurde für den Großteil der Studienteilnehmer der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA in beiden Studienarmen beim *Screening* als nicht vorhanden/< Grad 1 eingestuft. 15 Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms sowie 11 Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms litten unter Gewichtsverlust mit einem Schweregrad 1, ein bzw. vier Studienteilnehmer zeigten zur *Baseline* einen Gewichtsverlust mit Schweregrad 2.

Für das Symptom *Fatigue* wurde bei ca. der Hälfte der Patienten beider Studienarme beim *Screening* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft. 67 Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 69 Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms wiesen eine *Fatigue* mit einem Schweregrad 1 auf, bei 15 bzw. 17 Studienteilnehmern wurde beim *Screening* das Symptom *Fatigue* mit einem Schweregrad 2 festgestellt. Zwei Teilnehmer des Ibrutinib-Arms sowie ein Teilnehmer des Ofatumumab-Arms zeigte eine *Fatigue* mit Schweregrad 3 vor Beginn der Therapie.

Das Symptom *Fieber* wurde bei einem Großteil der Studienteilnehmer beider Studienarme nicht oder nur in geringem Maß beobachtet („nicht vorhanden/< Grad 1“). Eine geringe Anzahl an Patienten wurde beim *Screening* in die Kategorie 1 eingestuft (Ibrutinib-Arm: sieben Patienten, Ofatumumab-Arm: vier Patienten). Jeweils ein Teilnehmer der beiden Vergleichsarme wies vor Therapiebeginn Fieber mit einem Schweregrad 2 auf.

Das Symptom *Nachtschweiß* wurde beim *Screening* bei einem Großteil der Studienteilnehmer in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft. Bei 43 Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms wurde dieses Symptom mit Schweregrad 1 festgestellt, für Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms war dies bei 29 Teilnehmern der Fall. Mit Schweregrad 2 wurde das Symptom *Nachtschweiß* bei 21 Teilnehmern des Ibrutinib-Arms und 15 Teilnehmern des Ofatumumab-Arms eingestuft.

Das Symptom *Bauchschmerzen* wurde während des *Screenings* bei einem Großteil beider Patientengruppen gar nicht oder mit geringer Schwere festgestellt. 20 Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms sowie sechs Teilnehmer des Ofatumumab-Arms wiesen das Symptom *Bauchschmerzen* mit einem Schweregrad 1 auf. Bei drei Teilnehmern des Interventionsarms und zwei Teilnehmern des Kontroll-Arms wurde dieses Symptom mit einem Schweregrad 2 vor Beginn der Therapie festgestellt.

Auch für das Symptom *Anorexie* wurde der Schweregrad für den Großteil der Patienten beider Studienarme zum *Screening*-Zeitpunkt in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft. Ein Schweregrad 1 wurde bei 12 Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms und bei neun Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms festgestellt. Ein Teilnehmer des Ibrutinib-Arms sowie zwei Teilnehmer des Ofatumumab-Arms wiesen eine *Anorexie* mit einem Schweregrad 2 beim *Screening* auf.

.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 1 Grad seit erster Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation									
Fatigue									
Ibrutinib	195	71 (36,4)	1,163 (0,765; 1,77); 0,4798	n. e.	1,07 (0,762; 1,503); 0,6946	6 (3,1)	0,834 (0,275; 2,53); 0,7491	n. e.	0,823 (0,277; 2,449); 0,7266
Ofatumumab	191	63 (33,0)	1,104 (0,839; 1,452); 0,5216 0,034 (-0,061; 0,129); 0,4792	n. e.		7 (3,7)	0,84 (0,287; 2,453); 0,7851 -0,006 (-0,042; 0,030); 0,749	n. e.	
Gewichtsverlust									
Ibrutinib	195	16 (8,2)	1,130 (0,536; 2,385); 0,7482	n. e.	1,084 (0,529; 2,221); 0,8255	1 (0,5)	0,979 (0,061; 15,77); 0,9883	n. e.	0,943 (0,059; 15,077); 0,9669
Ofatumumab	191	14 (7,3)	1,119 (0,562; 2,229); 0,8498 0,009 (-0,045; 0,062); 0,7479	n. e.		1 (0,5)	0,979 (0,062; 15,547); 1,0 -0,0 (-0,014; 0,014); 0,9883	n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Anorexie									
Ibrutinib	195	13 (6,7)	1,878 (0,732; 4,813); 0,1897	n. e.	1,758 (0,701; 4,406); 0,2289	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9591	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9975
Ofatumumab	191	7 (3,7)	1,819 (0,742; 4,460); 0,251 0,03 (-0,014; 0,074); 0,1812	n. e.		1 (0,5)	n. b. (n. b.); 0,4948 -0,005 (-0,016; 0,005); 0,316	n. e.	
Nachtschweiß									
Ibrutinib	195	60 (30,8)	1,850 (1,156; 2,960); 0,0104	n. e.	1,618 (1,074; 2,438); 0,0213	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9591	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9975
Ofatumumab	191	37 (19,4)	1,588 (1,111; 2,272); 0,0135 0,114 (0,028; 0,1996); 0,0091	n. e.		1 (0,5)	n. b. (n. b.); 0,4948 -0,005 (-0,016; 0,005); 0,316	n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Bauchschmerzen									
Ibrutinib	195	23 (11,8)	3,059 (1,332; 7,021); 0,0084	n. e.	2,817 (1,260; 6,299); 0,0166	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	191	8 (4,2)	2,816 (1,292; 6,139); 0,0079 0,076 (0,023; 0,1295); 0,0053	n. e.		0 (0)		n. e.	
Fieber									
Ibrutinib	195	8 (4,1)	1,591 (0,511; 4,954); 0,4226	n. e.	1,528 (0,50; 4,670); 0,4573	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9591 n. b. (n. b.); 0,4948 -0,005 (-0,016; 0,005); 0,316	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9975
Ofatumumab	191	5 (2,6)	1,567 (0,522; 4,705); 0,5747 0,015 (-0,021; 0,051); 0,4174	n. e.		1 (0,5)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p									
Fatigue									
Ibrutinib	63	34 (54,0)	1,856 (0,911; 3,782); 0,0885	2,2	1,387 (0,822; 2,34); 0,2201	3 (4,8)	0,983 (0,191; 5,07); 0,984	n. e.	0,964 (0,195; 4,778); 0,9645
Ofatumumab	62	24 (38,7)	1,394 (0,946; 2,054); 0,1073 0,153 (-0,020; 0,325); 0,0834	n. e.		3 (4,8)	0,984 (0,207; 4,69); 1,0 -0,001 (-0,076; 0,074); 0,984	n. e.	
Gewichtsverlust									
Ibrutinib	63	8 (12,7)	0,982 (0,344; 2,804); 0,9727	n. e.	0,966 (0,363; 2,575); 0,9453	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	8 (12,9)	0,984 (0,394; 2,457); 1,0 -0,002 (-0,119; 0,115); 0,9727	n. e.		0 (0,0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Anorexie									
Ibrutinib	63	6 (9,5)	2,070 (0,494; 8,676); 0,3196	n. e.	1,935 (0,484; 7,740); 0,3506	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	3 (4,8)	1,968 (0,515; 7,523); 0,4915 1,935 (-0,043; 0,137); 0,3078	n. e.		0 (0,0)		n. e.	
Nachtschweiß									
Ibrutinib	63	19 (30,2)	1,241 (0,567; 2,716); 0,5882	n. e.	1,155 (0,594; 2,246); 0,6719	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	16 (25,8)	1,169 (0,664; 2,056); 0,6911 0,044 (-0,114; 0,201); 0,5873	n. e.		0 (0,0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Bauchschmerzen									
Ibrutinib	63	7 (11,1)	3,749 (0,747; 18,809); 0,1083	n. e.	3,506 (0,728; 16,876); 0,1177	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	2 (3,2)	3,444 (0,744; 15,937); 0,1638 0,079 (-0,010; 0,168); 0,0832	n. e.		0 (0,0)		n. e.	
Fieber									
Ibrutinib	63	4 (6,3)	1,333 (0,286; 6,128); 0,7142	n. e.	1,294 (0,290; 5,783); 0,7357	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	3 (6,2)	1,312 (0,306; 5,624); 1,0 0,015 (-0,066; 0,096); 0,713	n. e.		0 (0,0)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär									
Fatigue									
Ibrutinib	34	9 (26,5)	0,426 (0,141; 1,287); 0,1303	n. e.	0,418 (0,172; 1,012); 0,0531	1 (2,9)	0,697 (0,041; 11,719); 0,802	n. e.	0,632 (0,04; 10,109); 0,7458
Ofatumumab	24	11 (45,8)	0,578 (0,284; 1,174); 0,1647 -0,194 (-0,442; 0,055); 0,1266	n. e.		1 (4,2)	0,706 (0,046; 10,738); 1,0 -0,012 (-0,110; 0,086); 0,8065	n. e.	
Gewichtsverlust									
Ibrutinib	34	3 (8,8)	1,065 (0,164; 6,912); 0,9478	n. e.	0,970 (0,162; 5,805); 0,9732	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	24	2 (8,3)	1,059; (0,191; 5,861); 1,0 0,005 (-0,141; 0,151); 0,9475	n. e.		0 (0,0)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Anorexie									
Ibrutinib	34	1 (2,9)	0,697 (0,041; 11,719); 0,802	n. e.	0,573 (0,036; 9,176); 0,6938	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	24	1 (4,2)	0,706 (0,046; 10,738); 1,0 -0,012 (-0,110; 0,086); 0,8065	n. e.		0 (0,0)		n. e.	
Nachtschweiß									
Ibrutinib	34	6 (17,6)	1,071 (0,267; 4,298); 0,9225	n. e.	0,918 (0,259; 3,254); 0,8949	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	24	4 (16,7)	1,059 (0,335; 3,351); 1,0 0,010 (-0,187; 0,206); 0,9221	n. e.		0 (0,0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Bauchschmerzen									
Ibrutinib	34	2 (5,9)	n. b. (0,0; n. b.); 0,9487	n. e.	0,000000191 (n. b.); 0,9967	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	24	0 (0,0)	n. b. (n. b.); 0,5064 0,059 (-0,020; 0,138); 0,1449	n. e.		0 (0,0)		n. e.	
Fieber									
Ibrutinib	34	0 (0,0)	0,0 (0,0;n. b.); 0,9552	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9975	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9552 n. b. (n. b.); 0,4138 -0,042 (-0,123; 0,038); 0,307	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9984
Ofatumumab	24	1 (4,2)	n. b. (n. b.); 0,4138 -0,042 (-0,122; 0,038); 0,307	n. e.		1 (4,2)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
CLL3001, Gesamtpopulation ^d									
Fatigue									
BR + Ibrutinib	289	144 (49,8)	1,014 (0,732; 1,405); 0,9337	4,3	0,959 (-0,748; 1,23); 0,7406	0 (0,0)	0,00 (0,00; n. b.) 0,9398	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9943
BR + Placebo	289	143 (49,5)	1,007 (0,855; 1,187); 1,00 0,003 (-0,078; 0,085); 0,9337	4,2		5 (1,7)	n. b. (n. b.) 0,0614 -0,017 (-0,032; -0,002); 0,0241	n. e.	
Gewichtsverlust									
BR + Ibrutinib	289	27 (9,3)	0,702 (0,415; 1,187); 0,1866	4,1	0,443 (0,225; 0,873); 0,0187	0 (0,0)	0,0 (0,00; n. b.) 0,9426	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9964
BR + Placebo	289	37 (12,8)	0,73 (0,457; 1,166); 0,2317 -0,035 (-0,086; 0,016); 0,1843	2,1		2 (0,7)	n. b. (n. b.); 0,4991 -0,007 (-0,017; 0,003); 0,1559	n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Anorexie									
BR + Ibrutinib	289	21 (7,3)	0,793 (0,435; 1,444); 0,4475	4,1	0,552 (0,269; 1,135); 0,106	1 (0,3)	1,00 (0,062; 16,07); 1,00	n. e.	1,002 (0,063; 16,016); 0,999
BR + Placebo	289	26 (9,0)	0,808 (0,465; 1,402); 0,5431 -0,017 (-0,062; 0,027); 0,4465	2,4		1 (0,3)	1,00 (0,063; 15,911); 1,00 0,00 (-0,0096; 0,0096); 1,00	n. e.	
Nachtschweiß									
BR + Ibrutinib	289	132 (45,7)	1,058 (0,762; 1,468); 0,7381	2,6	1,18 (0,896; 1,552); 0,2383	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	128 (44,3)	1,031 (0,863; 1,235); 0,802 0,014 (-0,067; 0,095); 0,738	4,4		0 (0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (<i>Safety</i> - Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Bauchschmerzen									
BR + Ibrutinib	289	36 (12,5)	1,104 (0,667; 1,826); 0,7004	n. e.	1,067 (0,643; 1,771); 0,8022	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	33 (11,4)	1,091 (0,7; 1,699); 0,7977 0,01 (-0,043; 0,063); 0,7003	n. e.		0 (0)		n. e.	
Fieber									
BR + Ibrutinib	289	16 (5,5)	1,00 (0,49; 2,04); 1,00	2,4	0,226 (0,061; 0,386); 0,0258	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	16 (5,5)	1,00 (0,51; 1,961); 1,00 0,00 (-0,037; 0,037); 1,00	2,1		0 (0)		n. e.	
a: Den Analysen der Studie PCYC-1112-CA liegt die <i>Safety</i>-Population zugrunde. Für die Analysen der Studie CLL3001 wurde die ITT-Population herangezogen. b: Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i>. c: basierend auf Kaplan-Meier Methode. d: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den jeweiligen Randomisierungsfaktoren. BR: Bendamustin/Rituximab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> Quelle: [76, 77]									

Tabelle 4-36: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 2 Grad seit erster Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (<i>Safety</i> - Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation									
Fatigue									
Ibrutinib	195	15 (7,7)	1,384 (0,61; 3,05); 0,4502	n. e.	1,303 (0,598; 2,838); 0,5053	1 (0,5)	0,979 (0,061; 15,77); 0,9883	n. e.	0,961 (0,6; 15,369); 0,9778
Ofatumumab	191	11 (5,8)	1,336 (0,63; 2,833); 0,5438 0,019 (-0,306; 0,069); 0,4477	n. e.		1 (0,5)	0,979 (0,062; 15,547); 1,0 -0,0 (-0,014; 0,014); 0,9883	n. e.	
Gewichtsverlust									
Ibrutinib	195	1 (0,5)	0,241 (0,027; 2,176); 0,205 0,245 (0,028; 2,171); 0,2115	n. e.	0,237 (-0,026; 2,121); 0,198	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	191	4 (2,1)	-0,016 (-0,039; 0,007); 0,1711	n. e.		0 (0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Anorexie									
Ibrutinib	195	1 (0,5)	0,487 (0,044; 5,417); 0,5584	n. e.	0,477 (0,043; 5,257); 0,5452	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	191	2 (1,0)	0,49 (0,045; 5,356); 0,6202 -0,005 (-0,023; 0,012); 0,5513	n. e.		0 (0)		n. e.	
Nachtschweiß									
Ibrutinib	195	17 (8,7)	1,563 (0,712; 3,43); 0,2658	n. e.	1,544 (0,723; 3,297); 0,2613	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	191	11 (5,8)	1,514 (0,728; 3,146); 0,3274 0,03 (-0,022; 0,081); 0,2608	n. e.		0 (0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Bauchschmerzen									
Ibrutinib	195	3 (1,5)	1,476 (0,244; 8,934); 0,6714	n. e.	1,465 (0,245; 8,772); 0,6758	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	191	2 (1,0)	1,469 (0,248; 8,695); 1,0 0,005 (-0,018; 0,027); 0,6688	n. e.		0 (0)		n. e.	
Fieber									
Ibrutinib	195	1 (0,5)	0,979 (0,061; 15,77); 0,9883	n. e.	0,964 (0,60; 15,404); 0,979	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9591 n. b. (n. b.); 0,4948 -0,005 (-0,016; 0,005); 0,316	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9975
Ofatumumab	191	1 (0,5)	0,979 (0,062; 15,547); 1,0 -0,0 (-0,0144; 0,014); 0,9883	n. e.		1 (0,5)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p									
Fatigue									
Ibrutinib	63	9 (14,3)	1,555 (0,519; 4,666); 0,4306	n. e.	1,452 (0,516; 4,088); 0,4801	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	6 (9,7)	1,476 (0,559; 3,901); 0,5835 0,046 (-0,067; 0,1596); 0,4262	n. e.		0 (0)		n. e.	
Gewichtsverlust									
Ibrutinib	63	1 (1,6)	0,484 (0,043; 5,477); 0,5576	n. e.	0,473 (0,043; 5,213); 0,5406	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	2 (3,2)	0,492 (0,046; 5,289); 0,6189 -0,016 (-0,070; 0,037); 0,55	n. e.		0 (0)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Anorexie									
Ibrutinib	63	1 (1,6)	0,984 (0,06; 16,086); 0,9909	n. e.	1,017 (0,064; 16,254); 0,9907	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	1 (1,6)	0,984 (0,063; 15,387); 1,0 -0,0 (-0,044; 0,044); 0,9909	n. e.		0 (0)		n. e.	
Nachtschweiß									
Ibrutinib	63	5 (7,9)	0,805 (0,232; 2,787); 0,7316	n. e.	0,813 (0,248; 2,668); 0,7333	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	6 (9,7)	0,82 (0,264; 2,549); 0,7629 -0,017 (-0,117; 0,082); 0,7313	n. e.		0 (0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Bauchschmerzen									
Ibrutinib	63	2 (3,2)	n. b. (0,0; n. b.); 0,9429	n. e.	0,000000301 (0,0; n. b.); 0,9964	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	0 (0,0)	n. b. (n. b.); 0,496 0,032 (-0,012; 0,075); 0,1507	n. e.		0 (0)		n. e.	
Fieber									
Ibrutinib	63	1 (1,6)	0,984 (0,06; 16,086); 0,9909	n. e.	1,0 (0,063; 15,988); 1,0	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	62	1 (1,6)	0,984 (0,063; 15,387); 1,0 -0,0 (-0,044; 0,044); 0,9909	n. e.		0 (0)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär									
Fatigue									
Ibrutinib	34	1 (2,9)	0,333 (0,028; 3,903); 0,3815	n. e.	0,303 (0,027; 3,342); 0,3297	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9552	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9975
Ofatumumab	24	2 (8,3)	0,353 (0,034; 3,675); 0,5637 -0,054 (-0,178; 0,070); 0,3952	n. e.		1 (4,2)	n. b. (n. b.); 0,4138 -0,042 (-0,122; 0,038); 0,307	n. e.	
Gewichtsverlust									
Ibrutinib	34	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9552	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9984	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	24	1 (4,2)	n. b. (n. b.) 0,4138 -0,042 (-0,122; 0,038); 0,307	n. e.		0 (0)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Anorexie									
Ibrutinib	34	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9552	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9975	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	24	1 (4,2)	n. b. (n. b.); 0,4138 -0,042 (-0,126; 0,038); 0,307	n. e.		0 (0)		n. e.	
Nachtschweiß									
Ibrutinib	34	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9581	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9978	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	24	2 (8,4)	n. b. (n. b.); 0,167 -0,083 (-0,194; 0,027); 0,1396	n. e.		0 (0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Bauchschmerzen									
Ibrutinib	34	1 (2,9)	n. b. (0,0; n. b.); 0,9636	n. e.	0,000000183 (0,0; n. b.); 0,9977	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
Ofatumumab	24	0 (0,0)	n. b. (n. b.); 1,0 0,029 (-0,027; 0,086); 0,3101	n. e.		0 (0)		n. e.	
Fieber									
Ibrutinib	34	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9552	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9975	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); 0,9552	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); 0,9984
Ofatumumab	24	1 (4,2)	n. b. (n. b.); 0,4138 -0,042 (-0,122; 0,038); 0,307	n. e.		1 (4,2)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
CLL3001, Gesamtpopulation ^d									
Fatigue									
BR + Ibrutinib	289	47 (16,3)	0,95 (0,608; 1,483); 0,8201	n. e.	0,918 (0,601; 1,404); 0,6936	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	47 (16,3)	0,957 (0,658; 1,393); 0,9095 -0,007 (-0,067; 0,053); 0,8201	n. e.		0 (0)		n. e.	
Gewichtsverlust									
BR + Ibrutinib	289	7 (2,4)	0,527 (0,207; 1,341); 0,1788	n. e.	0,376 (0,134; 1,06); 0,0643	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	13 (4,5)	0,538 (0,218; 1,33); 0,2547 -0,021 (-0,051; 0,009); 0,1714	n. e.		0 (0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Anorexie									
BR + Ibrutinib	289	5 (1,7)	0,618 (0,2; 1,913); 0,4043	n. e.	0,421 (0,109; 1,628); 0,21	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	8 (2,8)	0,625 (0,207; 1,888); 0,5766 -0,010 (-0,035; 0,014); 0,3997	n. e.		0 (0)		n. e.	
Nachtschweiß									
BR + Ibrutinib	289	62 (21,5)	1,136 (0,758; 1,704); 0,536	n. e.	1,074 (0,739; 1,563); 0,7074	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	56 (19,4)	1,107 (0,802; 1,528); 0,606 0,021 (-0,045; 0,087); 0,5357	n. e.		0 (0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (<i>Safety</i> - Population) ^a	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^c	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
Bauchschmerzen									
BR + Ibrutinib	289	5 (1,7)	0,618 (0,20; 1,913); 0,40	n. e.	0,709 (0,225; 2,24); 0,5583	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	8 (2,8)	0,625 (0,207; 1,888); 0,5766 -0,01 (-0,035; 0,014); 0,3997	n. e.		0 (0)		n. e.	
Fieber									
BR + Ibrutinib	289	3 (1,0)	1,00 (0,20; 4,996); 1,00	n. e.	1,0 (0,201; 4,969); 1,0	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	3 (1,0)	1,00 0,00 (-0,017; 0,017); 1,00	n. e.		0 (0)		n. e.	
a: Den Analysen der Studie PCYC-1112-CA liegt die <i>Safety</i> -Population zugrunde. Für die Analysen der Studie CLL3001 wurde die ITT-Population herangezogen. b: Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . c: basierend auf Kaplan-Meier Methode. d: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den jeweiligen Randomisierungsfaktoren. BR: Bendamustin/Rituximab; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; n. e.: nicht erreicht Quelle: [78, 79]									

Für das Auftreten und den Schweregrad der krankheitsbezogenen Symptome *Fatigue*, Gewichtsverlust, Anorexie, Nachtschweiß, Bauchschmerzen und Fieber seit der ersten Studiedosis wurden während der Behandlungsphase sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung erhoben. Für die Studie PCYC-1112-CA wurde die Gesamtpopulation, die Subpopulationen doppelt refraktär (Population 1b) und die Subpopulation mit einer 17p-Deletion (Population 2) ausgewertet. Die Studie CLL3001 beinhaltet Studienteilnehmer, die den Kriterien der Population 1a entspricht.

Population 1a

Bei der Verschlechterung der *Fatigue* um mehr als einen Schweregrad, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der BR + Ibrutinib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [RD (95 %-KI): 0,017 (-0,032; -0,002); $p = 0,0241$]. In der Interventionsgruppe waren keine Studienteilnehmer von *Fatigue* betroffen, während bei 1,7 % der Teilnehmer in der Kontrollgruppe dieses Symptom auftrat. Bei allen anderen Symptomen zeigte sich bezogen auf die Häufigkeiten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms *Gewichtsverlust* um mindestens einen Grad war im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum BR-Arm statistisch signifikant höher [4,1 vs. 2,1 Wochen; HR (95 %-KI): 0,443 (0,225; 0,873); $p = 0,0187$]. Bei dem Symptom *Nachtschweiß* war die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung mit 2,6 Monaten im BR + Ibrutinib-Arm wesentlich kürzer als im BR + Placebo-Arm mit 4,4 Monaten [HR (95 %-KI): 1,18 (0,896; 1,552); $p = 0,2383$]. Bei dem Symptom *Fieber* war die Zeit bis zur Verbesserung im BR + Ibrutinib-Arm mit einem Median von 2,4 Monaten statistisch signifikant länger als im BR + Placebo-Arm mit einem Median von 2,1 Monaten [HR (95 %-KI): 0,226 (0,061; 0,386); $p = 0,0258$].

Population 1b

Bei der Verbesserung der Symptome Nachtschweiß und Bauchschmerzen wurde in der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA eine statistisch signifikante Verbesserung um mehr als einen Grad bei Teilnehmern im Ibrutinib-Arm gegenüber von Teilnehmern im Ofatumumab-Arm festgestellt. Eine Verbesserung des Symptoms Nachtschweiß betraf in der Ibrutinib-Gruppe 30,8 % der Studienteilnehmer, während es im Ofatumumab-Arm lediglich 19,4 % waren [OR (95 %-KI): 1,85 (1,156; 2,96); $p = 0,0104$; RR (95 %-KI): 1,588 (1,111; 2,272); $p = 0,0135$; RD (95 %-KI): 0,114 (0,028; 0,1996); $p = 0,0091$; HR (95 %-KI): 1,618; (1,074; 2,438); $p = 0,0213$]. Den statistisch signifikanten Vorteil bei der Verbesserung des Symptoms *Bauchschmerzen* hatten 11,8 % der Ibrutinib-Teilnehmer und 4,2 % der Ofatumumab-Gruppe [OR (95 %-KI): 3,059 (1,332; 7,021); $p = 0,0084$; HR (95 %-KI): 2,187 (1,26; 6,299); $p = 0,0166$]. Bei allen anderen Symptomen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder bei der Verschlechterung noch bei der Verbesserung um mehr als einen oder zwei Grad. Studienteilnehmer beider Arme erreichten den Median für die Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens einen und mindestens zwei Grad nicht.

Bei der Subpopulation doppelt refraktär konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Population 2

Bei der Subpopulation del17p der Studie PCYC-1112-CA konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität anhand EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 4 Wo. bis Wo. 24; anschließend alle 12 Wo. bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung. <u>EORTC QLQ-C30 (Symptome):</u> • drei multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • sechs single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) • Bewertungsskala von Null bis 100. <u>Mittelwertdifferenzen:</u> • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion <u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u> • Zeit bis zum Anstieg/Verbesserung um ≥ 10, 15 oder 20 Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der <i>Follow-up</i>-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen, nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen. <u>EORTC QLQ-C30:</u> • drei multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • sechs single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) • Bewertungsskala von Null bis 100. <u>Mittelwertdifferenzen:</u> • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion <u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u> • Zeit bis zum Anstieg/Senkung ≥ 10, 15 oder 20 Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment
EORTC: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> MCID: <i>Minimal Clinically Important Differences</i> (minimale klinisch relevante Veränderung); Wo: Wochen Quelle: [61], [42]	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur Lebensqualität somit unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 4-39 dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass auch hier die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund wurden diese Teilnehmer zur Berechnung der *Compliance*-Raten aus der ITT-Population herausgerechnet.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und somit eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ Symptomskalen* ist aus diesen Gründen als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL3001

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 4-39 dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass auch hier die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund wurden diese Teilnehmer zur Berechnung der *Compliance*-Raten aus der ITT-Population herausgerechnet.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-39: *Compliance* für den EORTC QLQ-C30

Woche/ Zyklus ^a	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^b n (%)			Compliance ITT-Population ^c n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
PCYC-1112-CA							
Baseline	Ibrutinib	195	166 (85,1)	29 (14,9)	195	166 (85,1)	29 (14,9)
	Ofatumumab	191	149 (78,0)	42 (22,0)	191	149 (78,0)	42 (22,0)
4	Ibrutinib	194	130 (67,0)	64 (33,0)	194	130 (67,0)	64 (33,0)
	Ofatumumab	183	115 (62,8)	68 (37,2)	191	115 (60,2)	76 (39,8)
8	Ibrutinib	193	143 (74,1)	50 (25,9)	193	143 (74,1)	50 (25,9)
	Ofatumumab	171	122 (71,3)	49 (28,7)	187	122 (65,2)	65 (34,8)
12	Ibrutinib	186	135 (72,6)	51 (27,4)	191	135 (70,7)	56 (29,3)
	Ofatumumab	164	115 (70,1)	49 (29,9)	185	115 (62,2)	70 (37,8)
16	Ibrutinib	181	129 (71,3)	52 (28,7)	190	129 (67,9)	61 (32,1)
	Ofatumumab	143	113 (79,0)	30 (21,0)	177	113 (63,8)	64 (36,2)
20	Ibrutinib	180	127 (70,6)	53 (29,4)	187	127 (67,9)	60 (32,1)
	Ofatumumab	137	94 (68,6)	43 (31,4)	174	94 (54,0)	80 (46,0)
24	Ibrutinib	180	131 (72,8)	49 (27,2)	186	131 (70,4)	55 (29,6)
	Ofatumumab	134	105 (78,4)	29 (21,6)	170	105 (61,8)	65 (38,2)
36	Ibrutinib	124	85 (68,5)	39 (31,5)	181	85 (47,0)	96 (53,0)
	Ofatumumab	84	55 (65,5)	29 (34,5)	160	55 (34,4)	105 (65,6)
48	Ibrutinib	42	28 (66,7)	14 (33,3)	180	28 (15,6)	152 (84,4)
	Ofatumumab	20	9 (45,0)	11 (55,0)	159	9 (5,7)	150 (94,3)
60	Ibrutinib	9	7 (77,8)	2 (22,2)	179	7 (3,9)	172 (96,1)
	Ofatumumab	2	1 (50,0)	1 (50,0)	159	1 (0,6)	158 (99,4)

Woche/ Zyklus ^a	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^b n (%)			Compliance ITT-Population ^c n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
CLL3001							
Baseline	BR + Ibrutinib	289	276 (95,5)	13 (4,5)	289	277 (95,8)	12 (4,2)
	BR + Placebo	289	277 (95,8)	12 (4,2)	289	276 (95,5)	13 (4,5)
3	BR + Ibrutinib	273	260 (95,2)	13 (4,8)	286	255 (89,2)	31 (10,8)
	BR + Placebo	267	255 (95,5)	12 (4,5)	289	260 (90,0)	29 (10,0)
5	BR + Ibrutinib	259	243 (93,8)	16 (6,2)	286	241 (84,3)	45 (15,7)
	BR + Placebo	251	241 (96,0)	10 (4,0)	287	243 (84,7)	44 (15,3)
7	BR + Ibrutinib	247	222 (89,9)	25 (10,1)	285	223 (78,2)	62 (21,8)
	BR + Placebo	241	223 (92,5)	18 (7,5)	287	222 (77,4)	65 (22,6)
10	BR + Ibrutinib	234	217 (92,7)	17 (7,3)	284	197 (69,4)	87 (30,6)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)	286	217 (75,9)	69 (24,1)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)	282	162 (57,4)	120 (42,6)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)	283	203 (71,7)	80 (28,3)
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)	281	96 (34,2)	185 (65,8)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)	281	153 (54,4)	128 (45,6)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)	280	51 (18,2)	229 (81,8)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)	279	109 (39,1)	170 (60,9)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)	277	26 (9,4)	251 (90,6)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)	277	59 (21,3)	218 (78,7)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)	276	10 (3,6)	266 (96,4)
	BR + Placebo	12	10 (83,3)	2 (16,7)	275	26 (9,5)	249 (90,5)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	275	2 (0,7)	273 (99,3)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	272	4 (1,5)	268 (98,5)

a: PCYC-1112-CA: Angabe in Wochen; CLL3001: Angabe in Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage)

b: Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer.

c: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer

BR: Bendamustin + Rituximab; ITT: intention to treat Population

Quelle: [80] Appendix 9.5, Table 8; [39] Table TPRO01A; [142-143]

Population 1a:

In der Studie CLL3001 betrug die *Compliance*-Rate, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 28 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

Population 1b, Population 2:

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis Woche 36 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden, mit Ausnahme der Woche 20 (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 54,0 %). Es ist zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PCYC-1112-CA)

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
PCYC-1112-CA						
Fatigue						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	32,870 (24,63)	-4,745 1,254	-0,366 (-3,81; 3,08) 0,8346	-0,022 (-0,24; 0,195)
Ofatumumab	196	160	33,819 (24,90)	-4,379 1,392		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	39,203 (22,29)	-3,812 2,255	3,415 (-3,42; 10,25) 0,3238	0,191 (-0,19; 0,57)
Ofatumumab	64	53	36,478 (26,54)	-7,228 2,653		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	32,222 (20,71)	-2,412 2,444	5,028 (-3,31; 13,36) 0,2314	0,364 (-0,25; 0,98)
Ofatumumab	25	16	33,333 (20,29)	-7,440 3,703		
Übelkeit und Erbrechen						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	5,952 (13,31)	0,453 0,518	1,545 (0,10; 2,99) 0,0357	0,219 (0,002; 0,44)
Ofatumumab	196	160	3,438 (8,38)	-1,092 0,586		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	9,119 (15,53)	-0,366 0,940	2,202 (-0,699; 5,10) 0,1353	0,292 (-0,09; 0,67)
Ofatumumab	64	53	2,516 (6,85)	-2,568 1,130		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	10,000 (14,25)	1,988 1,194	4,465 (0,43; 8,50) 0,0308	0,660 (0,037; 1,282)
Ofatumumab	25	16	2,083 (5,69)	-2,477 1,823		
Schmerz						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	1,589 (0,75)	0,043 0,037	0,104 (0,003; 0,206) 0,0442	0,209 (-0,008; 0,427)
Ofatumumab	196	160	1,419 (0,67)	-0,061 0,041		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	1,736 (0,79)	0,002 0,071	0,188 (-0,027; 0,403) 0,0866	0,335 (-0,049; 0,718)
Ofatumumab	64	53	1,377 (0,69)	-0,186 0,083		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	1,569 (0,57)	0,165 0,071	0,254 (0,013; 0,495) 0,0392	0,633 (0,012; 1,253)
Ofatumumab	25	16	1,375 (0,62)	-0,089 0,108		
Dyspnoe						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	17,857 (22,75)	-8,669 1,221	-2,69 (-0,68; 6,06); 0,1170	-0,163 (-0,380; 0,054)
Ofatumumab	196	160	21,458 (29,28)	-5,977 1,362		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	18,239 (19,13)	-9,514 2,354	-5,143 (-12,33; 2,041) 0,1584	-0,274 (-0,657; 0,108)
Ofatumumab	64	53	18,239 (28,92)	-4,371 2,788		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	16,667 (19,08)	-13,86 3,285	-3,935 (-14,99; 7,118) 0,4777	-0,213 (-0,822; 0,395)
Ofatumumab	25	16	22,917 (33,82)	-9,920 4,904		
Insomnie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	23,214 (28,67)	-4,850 1,375	-3,809 (-7,61; -0,004) 0,0497	-0,204 (-0,422; 0,013)
Ofatumumab	196	160	29,375 (29,05)	-1,041 1,539		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	30,818 (31,93)	-2,059 2,639	4,252 (-3,783; 12,29) 0,2961	0,203 (-0,178; 0,585)
Ofatumumab	64	53	27,044 (30,70)	-6,311 3,102		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	25,556 (28,61)	-4,215 2,973	-1,9867 (-12,08; 8,112) 0,6950	-0,118 (-0,726; 0,489)
Ofatumumab	25	16	25,000 (28,55)	-2,229 4,492		
Appetitlosigkeit						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	12,897 (24,72)	-7,522 1,093	0,957 (-2,081; 3,995) 0,5361	0,064 (-0,152; 0,281)
Ofatumumab	196	160	13,125 (23,38)	-8,478 1,231		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	15,094 (24,95)	-10,36 1,897	-1,406 (-7,222; 4,411) 0,6325	-0,093 (-0,474; 0,29)
Ofatumumab	64	53	16,352 (24,13)	-8,952 2,261		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	18,889 (28,61)	-6.216 2.222	4,574 (-3,06; 12,21) 0,2353	0,362 (-0,250; 0,973)
Ofatumumab	25	16	10,417 (20,07)	-10.79 3.427		
Obstipation						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	10,119 (23,00)	-1,153 1,159	-1,324 (-4,520; 1,873) 0,4159	-0,084 (-0,301; 0,132)
Ofatumumab	196	160	11,667 (2,80)	0,171 1,293		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	9,434 (23,91)	-3,156 1,535	-3,099 (-7,844; 1,647) 0,1985	-0,251 (-0,633; 0,131)
Ofatumumab	64	53	14,465 (26,56)	-0,058 1,852		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	21,111 (30,93)	-2,346 3,598	-0,53 (-12,47; 11,42) 0,9291	-0,027 (-0,633; 0,580)
Ofatumumab	25	16	12,500 (16,67)	-1,817 5,121		
Diarrhoe						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	15,476 (23,61)	4,496 1,135	4,921 (1,772; 8,071) 0,0023	0,319 (0,101; 0,537)
Ofatumumab	196	160	11,458 (21,49)	-0,425 1,278		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	18,868 (26,56)	4,739 2,411	4,597 (-2,861; 12,06) 0,2238	0,238 (-0,144; 0,620)
Ofatumumab	64	53	13,836 (26,20)	0,141 2,891		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	23,333 (29,23)	5,207 2,849	8,640 (-0,99; 18,27) 0,0775	0,539 (-0,078; 1,156)
Ofatumumab	25	16	12,500 (20,64)	-3,433 4,265		
finanzielle Schwierigkeiten						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	19,643 (29,26)	-2,634 1,075	-0,963 (-3,925; 2,000) 0,5232	-0,066 (-0,283; 0,150)
Ofatumumab	196	160	15,000 (23,88)	-1,671 1,196		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	25,786 (35,59)	-3,374 2,125	-0,424 (-6,891; 6,044) 0,8968	-0,025 (-0,406; 0,356)
Ofatumumab	64	53	16,981 (24,99)	-2,950 2,509		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	21,111 (29,66)	0,977 3,099	-2,080 (-12,25; 8,09) 0,6823	-0,121 (-0,729; 0,486)
Ofatumumab	25	16	22,917 (31,55)	3,057 4,428		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g LS Mean: <i>least square mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung Quelle: [80] Appendix 9.5, Table 11, [81]						

Bezogen auf die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 wurde in der Studie PCYC-1112-CA bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zu jenen, die Ofatumumab erhielten für alle Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert. Dies wurde konsistent sowohl in der Gesamtpopulation, als auch bei den doppelt refraktären Studienteilnehmer und der Subpopulation mit del17p beobachtet.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL3001)

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
CLL3001, Gesamtpopulation						
Fatigue						
BR + Ibrutinib	289	254	32,546 (22,56)	-5,553 1,200	-0,178 (-2,912; 2,56) 0,8980	-0,009 (-0,183; 0,164)
BR + Placebo	289	255	32,989 (23,03)	-5,374 1,219		
Übelkeit und Erbrechen						
BR + Ibrutinib	289	254	7,612 (13,38)	1,371 0,714	-0,355 (-1,903; 1,193) 0,6528	-0,031 (-0,205; 0,143)
BR + Placebo	289	254	8,858 (16,401)	1,726 1,726		
Schmerz						
BR + Ibrutinib	289	254	1,461 (0,73)	0,005 0,040	-0,011 (-0,099; 0,08) 0,8012	-0,018 (-0,192; 0,16)
BR + Placebo	289	254	1,472 (0,72)	0,017 0,041		
Dyspnoe						
BR + Ibrutinib	289	252	14,815 (22,09)	-2,038 1,188	0,286 (-2,353; 2,93) 0,8312	0,015 (-0,159; 0,19)
BR + Placebo	289	253	17,128 (23,68)	-2,325 1,213		
Insomnie						
BR + Ibrutinib	289	253	20,026 (26,28)	-7,364 1,348	0,620 (-2,373; 3,613) 0,6843	0,029 (-0,146; 0,203)
BR + Placebo	289	253	17,918 (23,47)	-7,983 1,374		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
Appetitlosigkeit						
BR + Ibrutinib	289	254	10,761 (20,91)	-2,359 1,129	0,305 (-2,150; 2,760) 0,8071	0,017 (-0,157; 0,191)
BR + Placebo	289	254	13,123 (21,64)	-2,664 1,159		
Obstipation						
BR + Ibrutinib	289	254	11,549 (20,48)	0,212 1,049	0,060 (-2,285; 2,406) 0,9596	0,004 (-0,170; 0,178)
BR + Placebo	289	254	11,155 (20,59)	0,152 1,070		
Diarrhoe						
BR + Ibrutinib	289	253	11,858 (21,00)	3,910 1,049	2,635 (0,388; 4,883) 0,0216	0,156 (-0,019; 0,330)
BR + Placebo	289	253	8,300 (18,46)	1,275 1,078		
finanzielle Schwierigkeiten						
BR + Ibrutinib	289	254	14,698 823,95)	-1,285 1,220	2,884 (0,077; 5,692) 0,0441	0,147 (-0,027; 0,321)
BR + Placebo	289	254	12,336 (22,29)	-4,169 1,242		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. LS Mean: <i>Least Square Mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; BR: Bendamustin + Rituximab Quelle: [82]						

Bezogen auf den EORTC-QLQ-C30 wurde in der Studie CLL3001 bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für alle Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important DifferencesTabelle 4-42: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
PCYC-1112-CA, EORTC QLQ-C30, MCID 10 Punkte										
Gesamtpopulation										
Fatigue	Ibrutinib	195	83 (42,6)	1,60 (1,06; 2,42) 0,03	20	1,111 (0,779; 1,583) 0,5617	105 (53,8)	1,66 (1,11; 2,47) 0,01	8,0	1,196 (0,859; 1,666) 0,2900
	Ofatumumab	196	62 (31,6)	1,35 (1,04; 1,75) 0,03 0,11 (0,01; 0,20) 0,02	24		81 (41,3)	1,30 (1,06; 1,61) 0,02 0,13 (0,03; 0,22) 0,13	12	
Übelkeit und Erbrechen	Ibrutinib	195	55 (28,2)	1,87 (1,15; 3,04) 0,01	n. e.	1,464 (0,942; 2,276) 0,0901	25 (12,8)	0,85 (0,48, 1,56) 0,57	n. e.	0,670 (0,385; 1,166) 0,1567
	Ofatumumab	196	34 (17,3)	1,63 (1,11 , 2,38) 0,01 0,11 (0,03; 0,19) 0,01	n. e.		29 (14,8)	0,87 (0,53; 1,42) 0,66 -0,02 (-0,09; 0,05) 0,57	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Schmerz	Ibrutinib	195	86 (44,1)	1,832 (1,21; 2,78); 0,0043	20	1,311 (0,92; 1,86); 0,1324	50 (25,6)	1,063 (0,67; 1,68); 0,7928	n. e.	0,841 (0,548; 1,291); 0,4289
	Ofatumumab	196	59 (30,1)	1,465 (1,12; 1,91); 0,0047 0,140 (0,05; 0,23); 0,0038	36		48 (24,5)	1,047 (0,74; 1,48); 0,8162 0,012 (-0,07; 0,097); 0,7928	n. e.	
Dyspnoe	Ibrutinib	195	40 (20,5)	1,01 (0,62; 1,65); 0,98	n. e.	0,746 (0,474; 1,175); 0,2061	69 (35,4)	1,74 (1,08; 2,70); 0,01	n. e.	1,323 (0,889; 1,969); 0,1680
	Ofatumumab	196	40 (20,4)	1,01 (0,68; 1,49); 1,00 0,00 (-0,08; 0,08); 0,98	n. e.		47 (24,0)	1,48 (1,08; 2,02); 0,02 0,11 (0,02; 0,20); 0,01	n. e.	
Insomnie	Ibrutinib	195	57 (29,2)	1,09 (0,70; 1,69); 0,71	n. e.	0,809 (0,547; 1,199); 0,2917	54 (27,7)	0,93 (0,60; 1,45); 0,76	60	0,729 (0,488; 1,087); 0,1210
	Ofatumumab	196	54 (27,6)	1,06 (0,77; 1,45); 0,74 0,02 (-0,07; 0,11); 0,71	48		57 (29,1)	0,95 (0,70; 1,31); 0,82 -0,01 (-0,10; 0,08); 0,76	36	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	195	55 (28,2)	2,26 (1,37, 3,74); 0,00	n. e.	1,688 (1,063; 2,679) 0,0265	54 (27,7)	1,09 (0,70; 1,70); 0,71	n. e.	0,838 (0,554; 1,268) 0,4039
	Ofatumumab	196	29 (14,8)	1,91 (1,27; 2,86); 0,00	n. e.		51 (26,0)	1,06 (0,77; 1,48); 0,73	n. e.	
Obstipation	Ibrutinib	195	42 (21,5)	1,18 (0,72; 1,93); 0,51	n. e.	0,896 (0,568; 1,414); 0,6376	33 (16,9)	1,61 (0,90; 2,88); 0,11	n. e.	1,281 (0,731; 2,242); 0,3869
	Ofatumumab	196	37 (18,9)	1,14 (0,77; 1,69); 0,53	n. e.		22 (11,2)	1,51 (0,91; 2,49); 0,11	n. e.	
Diarrhoe	Ibrutinib	195	73 (37,4)	2,49 (1,57; 3,93); 0,00	36	1,768 (1,170; 2,671); 0,0068	32 (16,4)	1,09 (0,63; 1,87) 0,77	n. e.	0,857 (0,513; 1,423); 0,5563
	Ofatumumab	196	38 (19,4)	1,93 (1,38; 2,71); 0,00	n. e.		30 (15,3)	1,07 (0,68; 1,69) 0,78	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Finanzielle Schwierigkeiten	Ibrutinib	195	33 (16,9)	1,08 (0,63; 1,85); 0,77	n. e.	0,831 (0,503; 1,373); 0,4697	44 (22,6)	1,82 (1,08; 3,09); 0,03	n. e.	1,370 (0,833; 2,254); 0,2146
	Ofatumumab	196	31 (15,8)	1,07 (0,68; 1,68); 0,79	n. e.		27 (13,8)	1,64 (1,06; 2,53); 0,03	n. e.	
Subpopulation del17p										
Fatigue	Ibrutinib	63	29 (46,0)	3,346 (1,526; 7,336); 0,0026	10	2,219 (1,106; 4,454); 0,0249	35 (55,6)	1,713 (0,849; 3,457); 0,133	8	0,839 (0,467; 1,508); 0,5572
	Ofatumumab	64	13 (20,3)	2,266 (1,302; 3,944); 0,0025	n. e.		27 (42,2)	1,137 (0,917; 1,891); 0,157	8	
Übelkeit und Erbrechen	Ibrutinib	63	18 (28,6)	2,80 (1,115; 7,03); 0,0284	48	1,936 (0,820; 4,570); 0,1317	11 (17,5)	1,481 (0,553; 3,968); 0,4351	n. e.	0,980 (0,383; 2,508); 0,9665
	Ofatumumab	64	8 (12,5)	2,286 (1,072; 4,871); 0,0291	n. e.		8 (12,5)	1,397 (0,602; 3,241); 0,466	n. e.	
				0,161 (0,023; 0,299); 0,0223				0,050 (-0,074; 0,174); 0,4327		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Schmerz	Ibrutinib	63	24 (38,1)	2,667 (1,189; 5,981); 0,0173	24	1,730 (0,839; 3,567); 0,1377	18 (28,6)	1,307 (0,590; 2,896); 0,510	n. e.	0,907 (0,429; 1,919); 0,7993
	Ofatumumab	64	12 (18,8)	2,023 (1,116; 3,70); 0,0186 0,193 (0,040; 0,347); 0,0134	n. e.		15 (23,4)	1,219 (0,676; 2,20); 0,5486 0,051 (-0,101; 0,204); 0,509	n. e.	
Dyspnoe	Ibrutinib	63	13 (20,6)	0,929 (0,397; 2,174); 0,8644	n. e.	0,680 (0,308; 1,499); 0,3389	20 (31,7)	1,286 (0,597; 2,770); 0,5208	n. e.	0,870 (0,425; 1,781); 0,7038
	Ofatumumab	64	14 (21,9)	0,943 (0,483; 1,843); 1,0 -0,012 (-0,155; 0,1299); 0,8644	n. e.		17 (26,6)	1,195 (0,693; 2,061); 0,562 0,052 (-0,106; 0,2097); 0,5199	16	
Insomnie	Ibrutinib	63	20 (31,7)	2,016 (0,886; 4,585); 0,0946	48	1,414 (0,657; 3,043); 0,3755	15 (23,8)	0,938 (0,417; 2,108); 0,8759	n. e.	0,578 (0,272; 1,228); 0,1538
	Ofatumumab	64	12 (18,8)	1,693 (0,906; 3,165); 0,1052 0,130 (-0,0196; 0,2795); 0,0885	n. e.		16 (25,0)	0,952 (0,516; 1,757); 1,0 -0,012 (-0,161; 0,138); 0,8759	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	63	14 (22,2)	2,327 (0,869; 6,226); 0,0927	n. e.	1,620 (0,636; 4,131); 0,3122	19 (30,2)	1,295 (0,593; 2,828); 0,5158	n. e.	0,861 (0,422; 1,757); 0,6814
	Ofatumumab	64	7 (10,9)	2,032 (0,879; 4,697); 0,0995 0,113 (-0,015; 0,241); 0,084	n. e.		16 (25,0)	1,206 (0,684; 2,126); 0,5557 0,52 (-0,104; 0,207); 0,5148	n. e.	
Obstipation	Ibrutinib	63	11 (17,5)	1,723 (0,621; 4,774); 0,2958	n. e.	1,174 (0,447; 3,084); 0,7451	12 (19,0)	2,275 (0,796; 6,498); 0,1249	n. e.	1,594 (0,586; 4,335); 0,3614
	Ofatumumab	64	7 (10,9)	1,596 (0,661; 3,854); 0,3202 0,065 (-0,0557; 0,1862); 0,2906	n. e.		6 (9,4)	2,032 (0,813; 5,079); 0,1343 0,097 (-0,024; 0,217); 0,1154	n. e.	
Diarrhoe	Ibrutinib	63	22 (34,9)	2,585 (1,127; 5,933); 0,025	36	1,559 (0,723; 3,361); 0,2577	6 (9,5)	0,737 (0,240; 2,260); 0,5934	n. e.	0,484 (0,164; 1,429); 0,189
	Ofatumumab	64	11 (17,2)	2,032 (1,077; 3,833); 0,0269 0,177 (0,028; 0,327); 0,0202	n. e.		8 (12,5)	0,762 (0,280; 2,070); 0,7781 -0,030 (-0,1385; 0,079); 0,5916	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Finanzielle Schwierigkeiten	Ibrutinib	63	13 (20,6)	1,820 (0,697; 4,752); 0,2214	n. e.	1,147 (0,465; 2,830); 0,7666	12 (19,0)	0,840 (0,354; 1,994); 0,6932	n. e.	0,566 (0,252; 1,274); 0,1691
	Ofatumumab	64	8 (12,5)	1,651 (0,735; 3,708); 0,2411 0,081 (-0,047; 0,210); 0,2152	n. e.		14 (21,9)	0,871 (0,438; 1,733); 0,8265 -0,028 (-0,169; 0,112); 0,6927	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär										
Fatigue	Ibrutinib	34	17 (50,0)	4,000 (1,219, 13,127); 0,0222	16	1,637 (0,567; 4,727); 0,3626	20 (58,8)	1,818 (0,640, 5,165); 0,2617	12	0,570 (0,237; 1,369); 0,2086
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	2,500 (1,065; 5,867); 0,0288 0,300 (0,0701; 0,5299); 0,0105	n. e.		11 (44,0)	1,337 (0,792; 2,258); 0,3001 0,148 (-0,1072; 0,4036); 0,2553	8,0	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Übelkeit und Erbrechen	Ibrutinib	34	16 (47,1)	6,519 (1,637, 25,950); 0,0078	12	3,198 (0,892; 11,466); 0,0743	4 (11,8)	0,978 (0,198, 4,818); 0,9779	n. e.	0,551 (0,121; 2,518); 0,4421
	Ofatumumab	25	3 (12,0)	3,922 (1,280; 12,017); 0,0052	n. e.		3 (12,0)	0,980 (0,241; 3,996); 1,0000	n. e.	
				0,351 (0,1399; 0,5612); 0,0011				-0,002 (-0,1695; 0,1648); 0,9780		
Schmerz	Ibrutinib	34	20 (58,8)	5,714 (1,731, 18,868); 0,0042	12	1,984 (0,703; 5,601); 0,1956	11 (32,4)	1,913 (0,568, 6,449); 0,2954	n. e.	0,864 (0,272; 2,738); 0,8033
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	2,941 (1,279; 6,765); 0,0036	n. e.		5 (20,0)	1,618 (0,643; 4,069); 0,3795	n. e.	
				0,388 (0,1603; 0,6162); 0,0008				0,124 (-0,0985; 0,3456); 0,2756		
Dyspnoe	Ibrutinib	34	7 (20,6)	1,361 (0,351, 5,273); 0,6555	n. e.	0,586 (0,166; 2,074); 0,4076	16 (47,1)	2,815 (0,902, 8,787); 0,0748	16	1,241 (0,442; 3,490); 0,6818
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	1,287 (0,422; 3,923); 0,7447	n. e.		6 (24,0)	1,961 (0,896; 4,292); 0,1028	n. e.	
				0,046 (-0,1519; 0,2437); 0,6494				0,231 (-0,0064; 0,4676); 0,0565		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Insomnie	Ibrutinib	34	16 (47,1)	3,556 (1,083; 11,676); 0,0365	24	1,258 (0,428; 3,702); 0,6765	10 (29,4)	0,885 (0,289; 2,709); 0,8311	n. e.	0,425 (0,150; 1,205); 0,1076
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	2,353 (0,994; 5,567); 0,0531 0,271 (0,0410; 0,5002); 0,0209	n. e.		8 (32,0)	0,919 (0,424; 1,991); 1,0000 -0,026 (-0,2644; 0,2126); 0,8316	8,0	
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	34	15 (44,1)	n. b. (0,000; n. b.); 0,9395	36	n. b. (0,000; n. b.); 0,9946	11 (32,4)	1,230 (0,397; 3,810); 0,7199	n. e.	0,640 (0,229; 1,792); 0,3958
	Ofatumumab	25	0 (0,0)	n. b. (n. b.) 0,000 0,441 (0,27; 0,61); <0,0001	n. e.		7 (28,0)	1,155 (0,522; 2,558); 0,7810 0,044 (-0,1925; 0,2795); 0,7177	12	
Obstipation	Ibrutinib	34	9 (26,5)	1,890 (0,508; 7,025); 0,3420	n. e.	0,907 (0,256; 3,213); 0,8792	9 (26,5)	n. b. (0,000; n. b.); 0,9524	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9957
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	1,654 (0,574; 4,768); 0,3665 0,105 (-0,1018; 0,3112); 0,3203	36		0 (0,0)	n. b. (n. b.) 0,0073 0,265 (0,1164; 0,4130); 0,0005	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Diarrhoe	Ibrutinib	34	18 (52,9)	8,250 (2,072, 32,843); 0,0028	16	3,551 (0,982; 12,839); 0,0533	8 (23,5)	1,231 (0,349, 4,340); 0,7468	n. e.	0,637 (0,198; 2,050); 0,4493
	Ofatumumab	25	3 (12,0)	4,412 (1,457; 13,358); 0,0021	n. e.		5 (20,0)	1,176 (0,437; 3,169); 0,7646	n. e.	
Finanzielle Schwierigkeiten	Ibrutinib	34	6 (17,6)	0,857 (0,229, 3,203); 0,8187	n. e.	0,452 (0,134; 1,526); 0,2008	6 (17,6)	1,571 (0,353, 6,999); 0,5534	n. e.	0,624 (0,144; 2,694); 0,5272
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	0,882 (0,303; 2,569); 1,0000	n. e.		3 (12,0)	0,035 (-0,1766; 0,2472); 0,7441	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 10 Punkte										
Gesamtpopulation										
Fatigue	BR + Ibrutinib	289	142 (49,1)	1,102 (0,80; 1,53); 0,5601	16,7	1,113 (0,879; 1,410); 0,3729	167 (57,8)	0,958 (0,69; 1,33); 0,8002	8,3	1,002 (0,809; 1,241); 0,9857
	BR + Placebo	289	135 (46,7)	1,052 (0,89; 1,25); 0,6174 0,024 (-0,06; 0,11); 0,5599	22,9		170 (58,8)	0,982 (0,86; 1,13); 0,8660 -0,010 (-0,09; 0,07); 0,8002	5,6	
Übelkeit und Erbrechen	BR + Ibrutinib	289	126 (43,6)	1,315 (0,94; 1,84); 0,1075	n. e.	1,237 (0,955; 1,601); 0,1071	44 (15,2)	0,949 (0,60; 1,49); 0,8185	n. e.	0,966 (0,639; 1,461); 0,8707
	BR + Placebo	289	107 (37,0)	1,178 (0,97; 1,44); 0,1268 0,066 (-0,01; 0,15); 0,1064	n. e.		46 (15,9)	0,957 (0,65; 1,40); 0,9087 -0,007 (-0,07; 0,05); 0,8185	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Schmerz	BR + Ibrutinib	289	134 (46,4)	1,028 (0,74; 1,42) 0,8674 1,015 (0,85; 1,21); 0,9335 0,007 (-0,07; 0,09); 0,8674	21,9	1,027 (0,808; 1,307); 0,8253	91 (31,5)	1,000 (0,70; 1,42); 1,0000 1,000 (0,79; 1,27); 1,0000	n. e.	1,009 (0,754; 1,349); 0,9540
	BR + Placebo	289	132 (45,7)		22,9		91 (31,5)	0,000 (-0,08; 0,08); 1,0000	n. e.	
Dyspnoe	BR + Ibrutinib	289	96 (33,2)	1,394 (0,97; 2,00); 0,0693 1,263 (0,98; 1,63); 0,0837 0,069 (-0,01; 0,14); 0,0680	n. e.	1,319 (0,98; 1,78); 0,0716	89 (30,8)	0,938 (0,66; 1,33); 0,7202 0,957 (0,75; 1,22); 0,7882	n. e.	0,969 (0,724; 1,296); 0,8305
	BR + Placebo	289	76 (26,3)		n. e.		93 (32,2)	-0,014 (-0,09; 0,06); 0,7202	n. e.	
Insomnie	BR + Ibrutinib	289	97 (33,6)	1,099 (0,78; 1,56); 0,5943 1,066 (0,84; 1,35); 0,6571 0,021 (-0,06; 0,1); 0,5941	n. e.	1,118 (0,840; 1,489); 0,4447	126 (43,6)	1,296 (0,93; 1,81); 0,1275 1,167 (0,96; 1,42); 0,1496	n. e.	1,237 (0,956; 1,600); 0,1055
	BR + Placebo	289	91 (31,5)		n. e.		108 (37,4)	0,062 (-0,02; 0,14); 0,1264	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Appetitlosigkeit	BR + Ibrutinib	289	108 (37,4)	1,341 (0,95; 1,89); 0,0958 1,213 (0,97; 1,53); 0,1141	n. e.	1,265 (0,955; 1,676); 0,1007	68 (23,5)	0,927 (0,63; 1,36); 0,6978 0,944 (0,71; 1,26); 0,7709	n. e.	0,957 (0,687; 1,333); 0,7944
	BR + Placebo	289	89 (30,8)	0,066 (-0,01; 0,14); 0,0947	n. e.		72 (24,9)	-0,014 (-0,08; 0,06); 0,6977	n. e.	
Obstipation	BR + Ibrutinib	289	98 (33,9)	1,491 (1,04; 2,14); 0,0294 1,324 (1,03; 1,71); 0,0362	n. e.	1,360 (1,006; 1,840); 0,0459	56 (19,4)	1,303 (0,85; 2,00); 0,2290 1,244 (0,87; 1,78); 0,2733	n. b.	1,264 (0,854; 1,872); 0,2420
	BR + Placebo	289	74 (25,6)	0,083 (0,01; 0,16); 0,0283	n. e.		45 (15,6)	0,038 (-0,02; 0,10); 0,2277	n. e..	
Diarrhoe	BR + Ibrutinib	289	112 (38,8)	1,334 (0,95; 1,88); 0,0989 1,204 (0,97; 1,50); 0,1175	n. e.	1,291 (0,980; 1,700); 0,0690	49 (17,0)	1,271 (0,81; 2,00); 0,3004 1,225 (0,83; 1,80); 0,3566	n. e.	1,225 (0,807; 1,860); 0,3413
	BR + Placebo	289	93 (32,2)	0,066 (-0,01; 0,14); 0,0978	n. e.		40 (13,8)	0,031 (-0,03; 0,09); 0,2992	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Finanzielle Schwierigkeiten	BR + Ibrutinib	289	92 (31,8)	1,642 (1,13; 2,38); 0,0090	n. e.	1,549 (1,125; 2,132); 0,0074	58 (20,1)	0,667 (0,45; 0,98); 0,0406	n. e.	0,714 (0,508; 1,002); 0,0514
	BR + Placebo	289	64 (22,1)	1,438 (1,09; 1,89); 0,0113 0,097 (0,03; 0,17); 0,0083	n. e.		79 (27,3)	0,734 (0,55; 0,99); 0,0502 -0,073 (-0,14; -0,00); 0,0393	n. e.	

a: 50 % Perzentil; die Zeit bis zum Anstieg/zur Senkung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten beobachteten Anstieg/Senkung. Studienteilnehmer die keinen Anstieg/Senkung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem kein Anstieg/Senkung dokumentiert wurde.

b: HR und 95%-Konfidenzintervall beruhen auf einem Cox Proportional Hazard Modell. Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; BR: Bendamustin + Rituximab

Quelle: [83, 84]

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
PCYC-1112-CA, EORTC QLQ-C30, MCID 15 Punkte										
Gesamtpopulation										
Fatigue	Ibrutinib	195	50 (25,6)	1,35 (0,84; 2,16); 0,2199	n. e.	0,993 (0,645; 1,528); 0,9747	72 (36,9)	1,46 (0,96; 2,24); 0,08	36	1,081 (0,743; 1,572); 0,6832
	Ofatumumab	196	40 (20,4)	1,26 (0,87; 1,81); 0,23 0,05 (-0,03; 0,14); 0,22	n. e.		56 (28,6)	1,29 (0,97; 1,72); 0,09 0,08 (-0,01; 0,18); 0,08	n. e.	
Übelkeit und Erbrechen	Ibrutinib	195	55 (28,2)	1,87 (1,15; 3,04); 0,01	n. e.	1,464 (0,942; 2,276); 0,0901	25 (12,8)	0,85 (0,48; 1,51); 0,57	n. e.	0,670 (0,385; 1,166); 0,1567
	Ofatumumab	196	34 (17,3)	1,63 (1,11; 2,38); 0,01 0,11 (0,03; 0,19); 0,01	n. e.		29 (14,8)	0,87 (0,53; 1,42); 0,66 -0,02 (-0,09; 0,05); 0,57	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Schmerz	Ibrutinib	195	86 (44,1)	1,832 (1,209; 2,777); 0,0043	20	1,311 (0,921; 1,864); 0,1325	50 (25,6)	1,063 (0,673; 1,68); 0,7928	n. e.	0,841 (0,548; 1,291); 0,4289
	Ofatumumab	196	59 (30,1)	1,465 (1,123; 1,911); 0,0047	36		48 (24,5)	1,047 (0,743; 1,475); 0,8162	n. e.	
Dyspnoe	Ibrutinib	195	40 (20,5)	1,01 (0,62; 1,65); 0,98	n. e.	0,746 (0,474; 1,175); 0,2061	69 (35,4)	1,74 (1,12; 2,70); 0,01	n. e.	1,323 (0,889; 1,969); 0,1680
	Ofatumumab	196	40 (20,4)	1,01 (0,68; 1,49); 1,00	n. e.		47 (24,0)	1,48 (1,08; 2,02); 0,02	n. e.	
Insomnie	Ibrutinib	195	57 (29,2)	1,09 (0,70; 1,69); 0,71	n. e.	0,809 (0,547; 1,199); 0,2917	54 (27,7)	0,93 (0,60; 1,45); 0,76	60	0,729 (0,488; 1,087); 0,1210
	Ofatumumab	196	54 (27,6)	1,06 (0,77; 1,45); 0,74	48		57 (29,1)	0,95 (0,70; 1,31); 0,82	36	
				0,02 (-0,07; 0,11); 0,71				-0,01 (-0,10; 0,08); 0,76		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	195	55 (28,2)	2,26 (1,37; 3,74); 0,00	n. e.	1,688 (1,063; 2,679); 0,0265	54 (27,7)	1,09 (0,70; 1,70); 0,71	n. e.	0,838 (0,554; 1,268); 0,4039
	Ofatumumab	196	29 (14,8)	1,91 (1,27; 2,86); 0,00 0,13 (0,054; 0,22); 0,00	n. e.		51 (26,0)	1,06 (0,77; 1,48); 0,73 0,02 (-0,07; 0,10); 0,71	n. e.	
Obstipation	Ibrutinib	195	42 (21,5)	1,18 (0,72; 1,93); 0,51	n. e.	0,896 (0,568; 1,414); 0,6376	33 (16,9)	1,61 (0,90; 2,88); 0,11	n. e.	1,281 (0,731; 2,242); 0,3869
	Ofatumumab	196	37 (18,9)	1,14 (0,77; 1,69); 0,53 0,03 (-0,05; 0,11); 0,51	n. e.		22 (11,2)	1,51 (0,91; 2,49); 0,11 0,06 (-0,01; 0,13); 0,10	n. e.	
Diarrhoe	Ibrutinib	195	73 (37,4)	2,49 (1,57; 3,93); 0,00	36	1,768 (1,170; 2,671); 0,0068	32 (16,4)	1,09 (0,63; 1,87); 0,77	n. e.	0,857 (0,513; 1,432); 0,5563
	Ofatumumab	196	38 (19,4)	1,93 (1,38; 2,71); 0,00 0,18 (0,09; 0,27); 0,00	n. e.		30 (15,3)	1,07 (0,68; 1,69); 0,78 0,01 (-0,06; 0,08); 0,77	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Fianzielle Schwierigkeiten	Ibrutinib	195	33 (16,9)	1,08 (0,63; 1,85); 0,77	n. e.	0,831 (0,503; 1,373); 0,4697	44 (22,6)	1,82 (1,08; 3,09); 0,03	n. e.	1,370 (0,833; 2,254); 0,2146
	Ofatumumab	196	31 (15,8)	1,07 (0,68; 1,68); 0,79	n. e.		27 (13,8)	1,64 (1,06; 2,53); 0,03	n. e.	
Subpopulation del17p										
Fatigue	Ibrutinib	63	19 (30,2)	2,639 (1,087; 6,405); 0,032	n. e.	1,775 (0,783; 4,025); 0,1697	21 (33,3)	1,10 (0,523; 2,315); 0,8018	48	0,635 (0,327; 1,233); 0,1801
	Ofatumumab	64	9 (14,1)	2,145 (1,051; 4,374); 0,0336	n. e.		20 (31,3)	1,067 (0,644; 1,766); 0,8508	16	
				0,161 (0,019; 0,303); 0,0261				0,021 (-0,142; 0,184); 0,8017		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Übelkeit und Erbrechen	Ibrutinib	63	18 (28,6)	2,80 (1,115; 7,030); 0,0284	48	1,936 (0,82; 4,57); 0,1317	11 (17,5)	1,481 (0,553; 3,968); 0,4351	n. e.	0,98 (0,383; 2,508); 0,9665
	Ofatumumab	64	8 (12,5)	2,286 (1,072; 4,871); 0,0291 0,161 (0,023; 0,299); 0,0223	n. e.		8 (12,5)	1,397 (0,602; 3,241); 0,466 0,05 (-0,074; 0,174); 0,4327	n. e.	
Schmerz	Ibrutinib	63	24 (38,1)	2,667 (1,189; 5,981); 0,0173	24	1,73 (0,839; 3,567); 0,1377	18 (28,6)	1,307 (0,59; 2,896); 0,51	n. e.	0,907 (0,429; 1,919); 0,7993
	Ofatumumab	64	12 (18,8)	2,032 (1,116; 3,70); 0,0186	n. e.		15 (23,4)	1,219 (0,676; 2,20); 0,5486 0,051 (-0,101; 0,204); 0,509	n. e.	
Dyspnoe	Ibrutinib	63	13 (20,6)	0,929 (0,397; 2,174); 0,8644	n. e.	0,68 (0,308; 1,499); 0,3389	20 (31,7)	1,286 (0,597; 2,77); 0,5208	n. e.	0,87 (0,425; 1,781); 0,7038
	Ofatumumab	64	14 (21,9)	0,943 (0,483; 1,843); 1,0 -0,012 (-0,155; 0,13); 0,8644	n. e.		17 (26,6)	1,195 (0,693; 2,061); 0,562 0,052 (-0,106; 0,2097); 0,5199	16	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Insomnie	Ibrutinib	63	20 (31,7)	2,016 (0,886; 4,585); 0,0946	48	1,414 (0,657; 3,043); 0,3755	15 (23,8)	0,938 (0,417; 2,108); 0,8759	n. e.	0,578 (0,272; 1,228); 0,1538
	Ofatumumab	64	12 (18,8)	1,693 (0,906; 3,165); 0,1052 0,13 (-0,0196; 0,2795); 0,0885	n. e.		16 (25,0)	0,952 (0,516; 1,757); 1,0 -0,012 (-0,161; 0,138); 0,8759	n. e.	
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	63	14 (22,2)	2,327 (0,869; 6,226); 0,0927	n. e.	1,62 (0,636; 4,131); 0,3122	19 (30,2)	1,295 (0,593; 2,828); 0,5158	n. e.	0,861 (0,422; 1,757); 0,6814
	Ofatumumab	64	7 (10,9)	2,032 (0,879; 4,697); 0,0995 0,113 (-0,015; 0,241); 0,084	n. e.		16 (25,0)	1,206 (0,684; 2,126); 0,5557 0,052 (-0,104; 0,207); 0,5148	n. e.	
Obstipation	Ibrutinib	63	11 (17,5)	1,723 (0,621; 4,774); 0,2958	n. e.	1,174 (0,447; 3,084); 0,7451	12 (19,0)	2,275 (0,796; 6,498); 0,1249	n. e.	1,594 (0,586; 4,335); 0,3614
	Ofatumumab	64	7 (10,9)	1,596 (0,661; 3,854); 0,3202 0,065 (-0,056; 0,186); 0,206	n. e.		6 (9,4)	2,032 (0,813; 5,079); 0,1343 0,097 (-0,024; 0,218); 0,1154	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Diarrhoe	Ibrutinib	63	22 (34,9)	2,585 (1,127; 5,933); 0,025	36	1,559 (0,723; 3,361); 0,2577	n. e.	0,737 (0,24; 2,26); 0,5934	n. e.	0,484 (0,164; 1,429); 0,189
	Ofatumumab	64	11 (17,2)	2,032 (1,077; 3,833); 0,0269 0,177 (0,028; 0,327); 0,0202	n. e.		n. e.	0,762 (0,28; 2,07); 0,7781 -0,03 (-0,139; 0,079); 0,5916	n. e.	
Fianzielle Schwierigkeiten	Ibrutinib	63	13 (20,6)	1,82 (0,697; 4,752); 0,2214	n. e.	1,147 (0,465; 2,83); 0,7666	12 (19,0)	0,84 (0,354; 1,994); 0,6932	n. e.	0,566 (0,252; 1,274); 0,1691
	Ofatumumab	64	8 (12,5)	1,651 (0,735; 3,708); 0,2411 0,081 (-0,047; 0,21); 0,2152	n. e.		14 (21,9)	0,871 (0,438; 1,733); 0,8265 -0,028 (-0,169; 0,112); 0,693	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Subpopulation doppelt refraktär										
Fatigue	Ibrutinib	34	12 (35,3)	2,864 (0,796; 10,298); 0,1071	n. e.	1,264 (0,393; 4,065); 0,6940	11 (32,4)	1,016 (0,336; 3,070); 0,9771	n. e.	0,423 (0,157; 1,138); 0,0884
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	2,206 (0,806; 6,038); 0,1408 0,193 (-0,0226; 0,4085); 0,0793	n. e.		8 (32,0)	1,011 (0,477; 2,141); 1,0000 0,004 (-0,2376; 0,2447); 0,9771	8,0	
Übelkeit und Erbrechen	Ibrutinib	34	16 (47,1)	6,519 (1,637; 25,950); 0,0078	12	3,198 (0,892; 11,466); 0,0743	4 (11,8)	0,978 (0,198; 4,818); 0,9779	n. e.	0,551 (0,121; 2,518); 0,4421
	Ofatumumab	25	3 (12,0)	3,922 (1,280; 12,017); 0,0052 0,351 (0,1399; 0,5612); 0,0011	n. e.		3 (12,0)	0,980 (0,241; 3,996); 1,0000 -0,002 (-0,1695; 0,1648); 0,9780	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Schmerz	Ibrutinib	34	20 (58,8)	5,714 (1,731; 18,868); 0,0042	12	1,984 (0,703; 5,601); 0,1956	11 (32,4)	1,913 (0,568; 6,449); 0,2954	n. e.	0,864 (0,272; 2,738); 0,8033
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	2,941 (1,279; 6,765); 0,0036 0,388 (0,1603; 0,6162); 0,0008	n. e.		5 (20,0)	1,618 (0,643; 4,069); 0,3795 0,124 (-0,0985; 0,3456); 0,2756	n. e.	
Dyspnoe	Ibrutinib	34	7 (20,6)	1,361 (0,351; 5,273); 0,6555	n. e.	0,586 (0,166; 2,074); 0,4076	16 (47,1)	2,815 (0,902; 8,787); 0,0748	16	1,241 (0,442; 3,490); 0,6818
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	1,287 (0,422; 3,923); 0,7447 0,046 (-0,1519; 0,2437); 0,6494	n. e.		6 (24,0)	1,961 (0,896; 4,292); 0,1028 0,231 (-0,0064; 0,4676); 0,0565	n. e.	
Insomnie	Ibrutinib	34	16 (47,1)	3,556 (1,083; 11,676); 0,0365	24	1,258 (0,428; 3,702); 0,6765	10 (29,4)	0,885 (0,289; 2,709); 0,8311	n. e.	0,425 (0,150; 1,205); 0,1076
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	2,353 (0,994; 5,567); 0,0531 0,271 (0,0410; 0,5002); 0,0209	n. e.		8 (32,0)	0,919 (0,424; 1,991); 1,0000 -0,026 (-0,2644; 0,2126); 0,8316	8,0	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	34	15 (44,1)	I (0,000; I); 0,9395 1,235E-04	36	n. b. (0,000;); 0,9946	11 (32,4)	1,230 (0,397; 3,810); 0,7199 1,155 (0,522; 2,558); 0,7810	n. e.	0,640 (0,229; 1,792); 0,3958
	Ofatumumab	25	0 (0,0)	0,441 (0,2743; 0,6081); <0,0001	n. e.		7 (28,0)	0,044 (-0,1925; 0,2795); 0,7177	12	
Obstipation	Ibrutinib	34	9 (26,5)	1,890 (0,508; 7,025); 0,3420 1,654 (0,574; 4,768); 0,3665	n. e.	0,907 (0,256; 3,213); 0,8792	9 (26,5)	I (0,000; I); 0,9524 0,0073 0,265 (0,1164; 0,4130); 0,0005	n. e.	n. b. (0,000;); 0,9957
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	0,105 (-0,1018; 0,3112); 0,3203	36		0 (0,0)		n. e.	
Diarrhoe	Ibrutinib	34	18 (52,9)	8,250 (2,072; 32,843); 0,0028 4,412 (1,457; 13,358); 0,0021	16	3,551 (0,982; 12,839); 0,0533	8 (23,5)	1,231 (0,349; 4,340); 0,7468 1,176 (0,437; 3,169); 0,7646	n. e.	0,637 (0,198; 2,050); 0,4493
	Ofatumumab	25	3 (12,0)	0,409 (0,1988; 0,6201); 0,0001	n. e.		5 (20,0)	0,035 (-0,1766; 0,2472); 0,7441	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Finanzielle Schwierigkeiten	Ibrutinib	34	6 (17,6)	0,857 (0,229; 3,203); 0,8187	n. e.	0,452 (0,134; 1,526); 0,2008	6 (17,6)	1,571 (0,353; 6,999); 0,5534	n. e.	0,624 (0,144; 2,694); 0,5272
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	0,882 (0,303; 2,569); 1,0000 -0,024 (-0,2260; 0,1790); 0,8198	n. e.		3 (12,0)	1,471 (0,406; 5,322); 0,7199 0,056 (-0,1242; 0,2372); 0,5402	n. e.	
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 15 Punkte										
Gesamtpopulation										
Fatigue	BR + Ibrutinib	289	99 (34,3)	1,230 (0,867; 1,746) 0,2467	n. e.	1,201 (0,899; 1,604) 0,2143	125 (43,3)	0,986 (0,710; 1,370) 0,9331	n. e.	1,026 (0,801; 1,314) 0,8388
	BR + Placebo	289	86 (29,8)	1,151 (0,907; 1,461) 0,2846 0,045 (-0,0310; 0,1210) 0,2459	n. e.		126 (43,6)	0,992 (0,824; 1,195) 1,0000 -0,003 (-0,0843; 0,0774) 0,9331	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Übelkeit und Erbrechen	BR + Ibrutinib	289	126 (43,6)	1,315 (0,942; 1,835) 0,1075 1,178 (0,965; 1,438) 0,1268	n. e.	1,237 (0,955; 1,601) 0,1071	44 (15,2)	0,949 (0,605; 1,488) 0,8185 0,957 (0,654; 1,398) 0,9087	n. e.	0,966 (0,639; 1,461) 0,8707
	BR + Placebo	289	107 (37,0)	0,066 (-0,0141; 0,1455) 0,1064	n. e.		46 (15,9)	-0,007 (-0,0660; 0,0522) 0,8185	n. e.	
Schmerz	BR + Ibrutinib	289	134 (46,4)	1,028 (0,741; 1,426) 0,8674 1,015 (0,851; 1,211) 0,9335	21,9	1,027 (0,808; 1,307) 0,8253	91 (31,5)	1,000 (0,704; 1,421) 1,0000 1,000 (0,786; 1,272) 1,0000	n. e.	1,009 (0,754; 1,349) 0,9540
	BR + Placebo	289	132 (45,7)	0,007 (-0,0743; 0,0882) 0,8674	22,9		91 (31,5)	0,000 (-0,0757; 0,0757) 1,0000	n. e.	
Dyspnoe	BR + Ibrutinib	289	96 (33,2)	1,39 (0,97; 2,00); 0,07 1,26 (0,98; 1,63); 0,08	n. e.	1,319 (0,976; 1,783); 0,0716	91 (31,5)	1,00 (0,70; 1,42); 1,00 1,00 (0,79; 1,27); 1,00	n. e.	1,009 (0,754; 1,349); 0,9540
	BR + Placebo	289	76 (26,3)	0,07 (-0,01; 0,14); 0,07	n. e.		91 (31,5)	0,00 (-0,08; 0,08); 1,00	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Insomnie	BR + Ibrutinib	289	97 (33,6)	1,10 (0,78; 1,56); 0,59	n. e.	1,118 (0,840; 1,489); 0,4447	126 (43,6)	1,30 (0,93; 1,81); 0,13	n. e.	1,237 (0,956; 1,600); 0,1055
	BR + Placebo	289	91 (31,5)	1,07 (0,84; 1,35); 0,66	n. e.		108 (37,4)	1,17 (0,96; 1,42); 0,15	n. e.	
Appetit-losigkeit	BR + Ibrutinib	289	108 (37,4)	1,34 (0,95; 1,89); 0,10	n. e.	1,265 (0,955; 1,676); 0,1007	68 (23,5)	0,93 (0,63; 1,36); 0,70	n. e.	0,957 (0,687; 1,333); 0,7944
	BR + Placebo	289	89 (30,8)	1,213 (0,97; 1,53); 0,11	n. e.		72 (24,9)	0,94 (0,71; 1,26); 0,77	n. e.	
Obsti-pation	BR + Ibrutinib	289	98 (33,9)	0,07 (-0,01; 0,14); 0,09	n. e.	1,360 (1,006; 1,840); 0,0459	56 (19,4)	-0,01 (-0,08; 0,06); 0,70	n. e.	1,264 (0,854; 1,872); 0,2420
	BR + Placebo	289	74 (25,6)	1,49 (1,04; 2,14); 0,03	n. e.		45 (15,6)	1,30 (0,85; 2,01); 0,23	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo-chen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Diarrhoe	BR + Ibrutinib	289	112 (38,8)	1,33 (0,95; 1,88); 0,10 1,20 (0,97; 1,50); 0,12	n. e.	1,291 (0,980; 1,700); 0,0690	49 (17,0)	1,27 (0,81; 2,00); 0,30 1,23 (0,83; 1,80); 0,36	n. e.	1,225 (0,807; 1,860); 0,3413
	BR + Placebo	289	93 (32,2)	0,07 (-0,01; 0,14); 0,10	n. e.		40 (13,8)	0,03 (-0,03; 0,09); 0,30	n. e.	
Fianzielle Schwierigkeiten	BR + Ibrutinib	289	92 (31,8)	1,64 (1,13; 2,38); 0,01 1,44 (1,09; 1,89); 0,01	n. e.	1,549 (1,125; 2,132); 0,0074	58 (20,1)	0,67 (0,45; 0,98); 0,04 0,73 (0,55; 0,99); 0,05	n. e.	0,714 (0,508; 1,002); 0,0514
	BR + Placebo	289	64 (22,1)	0,10 (0,02; 0,17); 0,01	n. e.		79 (27,3)	-0,07 (-0,14; 0,00); 0,04	n. e.	

a: 50 % Perzentil; die Zeit bis zum Anstieg/zur Senkung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten beobachteten Anstieg/Senkung. Studienteilnehmer die keinen Anstieg/keine Senkung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem kein Anstieg/keine Senkung dokumentiert wurde.

b: HR und 95%-Konfidenzintervall beruhen auf einem Cox Proportional Hazard Modell. Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; BR: Bendamustin + Ritu-ximab

Quelle: [85, 86]

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo- chen, Medi- an ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo- chen, Medi- an ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
PCYC-1112-CA, EORTC QLQ-C30, MCID 20 Punkte										
Gesamtpopulation										
Fatigue	Ibrutinib	195	50 (25,6)	1,35 (0,84; 2,16); 0,22	n. e.	0,993 (0,645; 1,528); 0,9747	72 (36,9)	1,46 (0,96; 2,24); 0,08	36	1,081 (0,743; 1,572); 0,6832
	Ofatumumab	196	40 (20,4)	1,26 (0,87; 1,81); 0,23 0,05 (-0,03; 0,14); 0,22	n. e.		56 (28,6)	1,29 (0,97; 1,72); 0,09 0,08 (-0,01; 0,18); 0,09	n. e.	
Übelkeit und Er- brechen	Ibrutinib	195	27 (13,8)	3,34 (1,53; 7,30); 0,00	n. e.	2,527 (1,181; 5,408); 0,0169	9 (4,6)	1,85 (0,61; 5,62); 0,28	n. e.	1,534 (0,511; 4,612); 0,4457
	Ofatumumab	196	9 (4,6)	3,02 (1,46; 6,24); 0,00 0,09 (0,04; 0,15); 0,00	n. e.		5 (2,6)	1,81 (0,62; 5,30); 0,29 0,02 (-0,02; 0,06); 0,27	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Schmerz	Ibrutinib	195	48 (24,6)	1,738 (1,05; 2,875); 0,314	n. e.	1,324 (0,833; 2,106); 0,2354	28 (14,4)	1,147 (0,642; 2,048); 0,6434	n.. e	0,945 (0,544; 1,643); 0,8422
	Ofatumumab	196	31 (15,8)	1,556 (1,037; 2,335); 0,033 0,088 (0,009; 0,167); 0,0293	n. e.		25 (12,8)	1,126 (0,682; 1,859); 0,6605 0,016 (-0,052; 0,084); 0,6431	n. e.	
Dyspnoe	Ibrutinib	195	40 (20,5)	1,01 (0,62; 1,65); 0,98	n. e.	0,746 (0,474; 1,175); 0,2061	69 (35,4)	1,74 (1,12; 2,70); 0,01	n. e.	1,323 (0,889; 1,969); 0,1680
	Ofatumumab	196	40 (20,4)	1,01 (0,68; 1,49); 1,00 0,00 (-0,08; 0,08); 0,98	n. e.		47 (24,0)	1,48 (1,08; 2,02); 0,02 0,11 (0,02; 0,20); 0,01	n. e.	
Insomnie	Ibrutinib	195	57 (29,2)	1,09 (0,70; 1,69); 0,71	n. e.	0,809 (0,547; 1,199); 0,2917	54 (27,7)	0,93 (0,60; 1,45); 0,76	60	0,729 (0,488; 1,087); 0,1210
	Ofatumumab	196	54 (27,6)	1,06 (0,77; 1,45); 0,74 0,02 (-0,07; 0,11); 0,71	48		57 (29,1)	0,95 (0,70; 1,31); 0,82 -0,01 (-0,10; 0,08); 0,76	36	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	195	55 (28,2)	2,26 (1,37; 3,74); 0,00	n. e.	1,906 (1,273; 2,855); 0,0013	54 (27,7)	1,09 (0,70; 1,70); 0,71	n. e.	0,838 (0,554; 1,268); 0,4039
	Ofatumumab	196	29 (14,8)	1,91 (1,27; 2,86); 0,00 0,13 (0,05; 0,21); 0,00	n. e.		51 (26,0)	1,06 (0,77; 1,48); 0,73 0,02 (-0,07; 0,10); 0,71	n. e.	
Obstipation	Ibrutinib	195	42 (21,5)	1,18 (0,72; 1,93); 0,51	n. e.	0,896 (0,568; 1,414); 0,6376	33 (16,9)	1,61 (0,90; 2,88); 0,11	n. e.	1,281 (0,731; 2,242); 0,3869
	Ofatumumab	196	37 (18,9)	1,14 (0,77; 1,69); 0,53 0,03 (-0,05; 0,11); 0,51	n. e.		22 (11,2)	1,51 (0,91; 2,49); 0,11 0,06 (-0,01; 0,13); 0,10	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Diarrhoe	Ibrutinib	195	73 (37,4)	2,49 (1,57; 3,93); 0,00	36	1,768 (1,170; 2,671); 0,0068	32 (16,4)	1,09 (0,63; 1,87); 0,77	n. e.	0,857 (0,513; 1,432); 0,5563
	Ofatumumab	196	38 (19,4)	1,93 (1,38; 2,71); 0,00 0,18 (0,09; 0,27); 0,00	n. e.		30 (15,3)	1,07 (0,68; 1,69); 0,78 0,01 (-0,06; 0,08); 0,77	n. e.	
Finanzielle Schwierigkeiten	Ibrutinib	195	33 (16,9)	1,08 (0,63; 1,85); 0,77	n. e.	0,831 (0,503; 1,373); 0,4697	44 (22,6)	1,82 (1,08; 3,09); 0,03	n. e.	1,370 (0,833; 2,254); 0,2146
	Ofatumumab	196	31 (15,8)	1,07 (0,68; 1,68); 0,79 0,01 (-0,06; 0,08); 0,77	n. e.		27 (13,8)	1,64 (1,06; 2,53); 0,03 0,09 (0,01; 0,16); 0,02	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo- chen, Medi- an ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo- chen, Medi- an ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Subpopulation del17p										
Fatigue	Ibrutinib	63	19 (30,2)	2,639 (1,087; 6,405); 0,032	n. e.	1,775 (0,783; 4,025); 0,1697	21 (33,3)	1,10 (0,523; 2,315); 0,8018	48	0,635 (0,327; 1,233); 0,1801
	Ofatumumab	64	9 (14,1)	2,145 (1,051; 4,374); 0,0336 0,161 (0,0192; 0,303); 0,0261	n. e.		20 (31,3)	1,067 (0,644; 1,766); 0,8508 0,021 (-0,142; 0,184); 0,8017	16	
Übelketi und Erbrechen	Ibrutinib	63	10 (15,9)	5,849 (1,227; 27,885); 0,0267	n. e.	3,261 (0,702; 15,146); 0,1315	4 (6,3)	2,102 (0,371; 11,907); 0,4013	n. e.	1,605 (0,292; 8,825); 0,5867
	Ofatumumab	64	2 (3,1)	5,079 (1,159; 22,264); 0,0163 0,127 (0,028; 0,227); 0,0123	n. e.		2 (3,1)	2,032 (0,386; 10,70); 0,4399 0,032 (-0,042; 0,106); 0,3917	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Schmerz	Ibrutinib	63	11 (17,5)	1,293 (0,495; 3,373); 0,5998	n. e.	0,834 (0,336; 2,066); 0,6944	11 (17,5)	1,019 (0,407; 2,555); 0,9676	n. e.	0,761 (0,321; 1,807); 0,5362
	Ofatumumab	64	9 (14,1)	1,242 (0,553; 2,789); 0,6339	n. e.		11 (17,2)	1,016 (0,475; 2,172); 1,0	n. e.	
Dyspnoe	Ibrutinib	63	13 (20,6)	0,929 (0,397; 2,174); 0,8644	n. e.	0,68 (0,308; 1,499); 0,3389	20 (31,7)	1,286 (0,597; 2,77); 0,5208	n. e.	0,87 (0,425; 1,781); 0,7038
	Ofatumumab	64	14 (21,9)	0,943 (0,483; 1,843); 1,0	n. e.		17 (26,6)	1,195 (0,693; 2,061); 0,562	16	
				-0,012 (-0,155; 0,1299); 0,844				0,003 (-0,129; 0,134); 0,9676		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Insomnie	Ibrutinib	63	20 (31,7)	2,016 (0,886; 4,585); 0,0946 1,693 (0,906; 3,165); 0,1052	48	1,414 (0,657; 3,043); 0,3755	15 (23,8)	0,938 (0,417; 2,108); 0,8759 0,952 (0,516; 1,757); 1,0	n. e.	0,578 (0,272; 1,228); 0,1538
	Ofatumumab	64	12 (18,8)	0,13 (-0,0196; 0,2795); 0,0885	n. e.		16 (25,0)	-0,012 (-0,161; 0,138); 0,8759	n. e.	
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	63	14 (22,2)	2,327 (0,869; 6,226); 0,0927 2,032 (0,879; 4,697); 0,0995	n. e.	1,62 (0,636; 4,131); 0,3122	19 (30,2)	1,295 (0,593; 2,828); 0,5158 1,206 (0,684; 2,126); 0,5557	n. e.	0,861 (0,422; 1,757); 0,6814
	Ofatumumab	64	7 (10,9)	0,113 (-0,015; 0,241); 0,084	n. e.		16 (25,0)	0,052 (-0,104; 0,207); 0,5148	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Obstipation	Ibrutinib	63	11 (17,5)	1,723 (0,621; 4,774); 0,2958	n. e.	1,174 (0,447; 3,084); 0,7451	12 (19,0)	2,275 (0,796; 6,498); 0,1249	n. e.	1,594 (0,586; 4,335); 0,3614
	Ofatumumab	64	7 (10,9)	1,596 (0,661; 3,854); 0,3202 0,065 (-0,056; 0,186); 0,2906	n. e.		6 (9,4)	2,032 (0,813; 5,079); 0,1343 0,097 (-0,024; 0,217); 0,1154	n. e.	
Diarrhoe	Ibrutinib	63	22 (34,9)	2,585 (1,127; 5,933); 0,025	36	1,559 (0,723; 3,361); 0,2577	6 (9,5)	0,737 (0,24; 2,26); 0,5934	n. e.	0,484 (0,164; 1,429); 0,189
	Ofatumumab	64	11 (17,2)	2,032 (1,077; 3,833); 0,0269 0,177 (0,028; 0,327); 0,0202	n. e.		8 (12,5)	0,762 (0,28; 2,07); 0,7781 -0,03 (-0,139; 0,079); 0,5916	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo- chen, Medi- an ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo- chen, Medi- an ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Fianzielle Schwierig- keiten	Ibrutinib	63	13 (20,6)	1,82 (0,697; 4,752); 0,2214	n. e.	1,147 (0,465; 2,83); 0,7666	12 (19,0)	0,84 (0,354; 1,994); 0,6932	n. e.	0,566 (0,252; 1,274); 0,1691
	Ofatumumab	64	8 (12,5)	1,651 (0,735; 3,708); 0,2411	n. e.		14 (21,9)	0,871 (0,438; 1,733); 0,8265	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär										
Fatigue	Ibrutinib	34	12 (35,3)	2,864 (0,796, 10,298); 0,1071	n. e.	1,264 (0,393; 4,065); 0,6940	11 (32,4)	1,016 (0,336, 3,070); 0,9771	n. e.	0,423 (0,157; 1,138); 0,0884
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	2,206 (0,806; 6,038); 0,1408	n. e.		8 (32,0)	1,011 (0,477; 2,141); 1,0000	8,0	
				0,193 (-0,0226; 0,4085); 0,0793				0,004 (-0,2376; 0,2447); 0,9771		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Übelkeit und Erbrechen	Ibrutinib	34	10 (29,4)	n. b. (0,000, n. b.); 0,9500	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9932	2 (5,9)	1,500 (0,128, 17,515); 0,7466	n. e.	0,964 (0,08; 11,28); 0,9764
	Ofatumumab	25	0 (0,0)	n. b. (n. b.); 0,0032 0,294 (0,1410; 0,4473); 0,0002	n. e.		1 (4,0)	1,471 (0,141; 15,332); 1,0000 0,019 (-0,0914; 0,1291); 0,7379	n. e.	
Schmerz	Ibrutinib	34	11 (32,4)	2,511 (0,692, 9,105); 0,1613 2,022 (0,728; 5,615); 0,2279	n. e.	1,180 (0,351; 3,962); 0,7891	4 (11,8)	0,533 (0,127, 2,232); 0,3894 0,588 (0,176; 1,971); 0,4737	n. e.	0,304 (0,079; 1,165); 0,0825
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	0,16 (-0,0495; 0,3766); 0,1324	n. e.		5 (20,0)	-0,082 (-0,2729; 0,1082); 0,3970	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Dyspnoe	Ibrutinib	34	7 (20,6)	1,361 (0,351, 5,273); 0,6555	n. e.	0,586 (0,166; 2,074); 0,4076	16 (47,1)	2,815 (0,902, 8,787); 0,0748	16	1,241 (0,442; 3,490); 0,6818
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	1,287 (0,422; 3,923); 0,7447 0,046 (-0,1519; 0,2437); 0,6494	n. e.		6 (24,0)	1,961 (0,896; 4,292); 0,1028 0,231 (-0,0064; 0,4676); 0,0565	n. e.	
Insomnie	Ibrutinib	34	16 (47,1)	3,556 (1,083, 11,676); 0,0365	24	1,258 (0,428; 3,702); 0,6765	10 (29,4)	0,885 (0,289, 2,709); 0,8311	n. e.	0,425 (0,150; 1,205); 0,1076
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	2,353 (0,994; 5,567); 0,0531 0,271 (0,0410; 0,5002); 0,0209	n. e.		8 (32,0)	0,919 (0,424; 1,991); 1,0000 -0,026 (-0,2644; 0,2126); 0,8316	8,0	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Appetitlosigkeit	Ibrutinib	34	15 (44,1)	n. b. (0,000, n. b.); 0,9395	36	n. b. (0,000; n. b.); 0,9946	11 (32,4)	1,230 (0,397, 3,810); 0,7199	n. e.	0,640 (0,229; 1,792); 0,3958
	Ofatumumab	25	0 (0,0)	n. b. (n. b.); 1,235E-04 0,441 (0,2743; 0,6081); <0,0001	n. e.		7 (28,0)	1,155 (0,522; 2,558); 0,7810 0,044 (-0,1925; 0,2795); 0,7177	12	
Obstipation	Ibrutinib	34	9 (26,5)	1,890 (0,508, 7,025); 0,3420	n. e.	0,907 (0,256; 3,213); 0,8792	9 (26,5)	n. b. (0,00; n. b.); 0,9524	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9957
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	1,654 (0,574; 4,768); 0,3665 0,105 (-0,1018; 0,3112); 0,3203	36		0 (0,0)	n. b. (n. b.); 0,0073 0,265 (0,1164; 0,4130); 0,0005	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Diarrhoe	Ibrutinib	34	18 (52,9)	8,250 (2,072; 32,843); 0,0028 4,412 (1,457; 13,358); 0,0021 0,409 (0,1988; 0,6201); 0,0001	16	3,551 (0,982; 12,839); 0,0533	8 (23,5)	1,231 (0,349; 4,340); 0,7468 1,176 (0,437; 3,169); 0,7646 0,035 (-0,1766; 0,2472); 0,7441	n. e.	0,637 (0,198; 2,050); 0,4493
	Ofatumumab	25	3 (12,0)		n. e.		5 (20,0)		n. e.	
Finanzielle Schwierigkeiten	Ibrutinib	34	6 (17,6)	0,857 (0,229; 3,203); 0,8187 0,882 (0,303; 2,569); 1,0000 -0,024 (-0,2260; 0,1790); 0,8198	n. e.	0,452 (0,134; 1,526); 0,2008	6 (17,6)	1,571 (0,353; 6,999); 0,5534 1,471 (0,406; 5,322); 0,7199 0,056 (-0,1242; 0,2372); 0,5402	n. e.	0,624 (0,144; 2,694); 0,5272
	Ofatumumab	25	5 (20,0)		n. e.		3 (12,0)		n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo- chen, Medi- an ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wo- chen, Medi- an ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 20 Punkte										
Gesamtpopulation										
Fatigue	BR + Ibrutinib	289	99 (34,3)	1,23 (0,87; 1,75); 0,25	n. e.	1,197 (0,897; 1,599); 0,2224	125 (43,3)	0,99 (0,71; 1,37); 0,93	n. e.	1,026 (0,801; 1,314); 0,8388
	BR + Placebo	289	86 (29,8)	1,15 (0,91; 1,46); 0,28 0,05 (-0,03; 0,12); 0,25	n. e.		126 (43,6)	0,99 (0,82; 1,20); 1,00 0,00 (-0,08; 0,08); 0,93	n. e.	
Übelkeit und Erbrechen	BR + Ibrutinib	289	50 (17,3)	0,98 (0,64; 1,50); 0,91	n. e.	0,980 (0,663; 1,448); 0,9198	10 (3,5)	0,70 (0,31; 1,61); 0,41	n. e.	0,712 (0,316; 1,604); 0,4129
	BR + Placebo	289	51 (17,6)	0,98 (0,69; 1,40); 1,00 0,00 (-0,07; 0,06); 0,91	n. e.		14 (4,8)	0,71 (0,32; 1,58); 0,53 -0,01 (-0,05; 0,02); 0,40	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Schmerz	BR + Ibrutinib	289	79 (27,3)	1,22 (0,84; 1,78); 0,29	n. e.	1,207 (0,873; 1,670); 0,2551	45 (15,6)	1,06 (0,67; 1,66); 0,82	n. e.	1,065 (0,701; 1,618); 0,7672
	BR + Placebo	289	68 (23,5)	1,16 (0,88; 1,54); 0,34 0,04 (-0,03; 0,11); 0,29	n. e.		43 (14,9)	1,05 (0,71; 1,54); 0,91 0,01 (-0,05; 0,07); 0,82	n. e.	
Dyspnoe	BR + Ibrutinib	289	96 (33,2)	1,39 (0,97; 2,00); 0,07	n. e.	1,319 (0,976; 1,783); 0,0716	89 (30,8)	0,94 (0,66; 1,33); 0,72	n. e.	0,969 (0,724; 1,296); 0,8305
	BR + Placebo	289	76 (26,3)	1,26 (0,98; 1,63); 0,08 0,07 (-0,01; 0,14); 0,07	n. e.		93 (32,2)	0,96 (0,75; 1,22); 0,79 -0,01 (-0,09; 0,06); 0,72	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Insomnie	BR + Ibrutinib	289	97 (33,6)	1,10 (0,78; 1,56); 0,59	n. e.	1,118 (0,840; 1,489); 0,4447	126 (43,6)	1,30 (0,93; 1,81); 0,13	n. e.	1,237 (0,956; 1,600); 0,1055
	BR + Placebo	289	91 (31,5)	1,07 (0,84; 1,35); 0,66 0,02 (-0,06; 0,10); 0,59	n. e.		108 (37,4)	1,17 (0,96; 1,42); 0,15 0,06 (-0,02; 0,14); 0,13	n. e.	
Appetitlosigkeit	BR + Ibrutinib	289	108 (37,4)	1,34 (0,95; 1,89); 0,10	n. e.	1,265 (0,955; 1,676); 0,1007	68 (23,5)	0,93 (0,63; 1,36); 0,70	n. e.	0,957 (0,687; 1,333); 0,7944
	BR + Placebo	289	89 (30,8)	1,21 (0,97; 1,53); 0,11 0,07 (-0,01; 0,14); 0,09	n. e.		72 (24,9)	0,94 (0,71; 1,26); 0,77 -0,01 (-0,08; 0,06); 0,70	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Obstipation	BR + Ibrutinib	289	98 (33,9)	1,49 (1,04; 2,14); 0,03	n. e.	1,360 (1,006; 1,840); 0,0459	56 (19,4)	1,30 (0,85; 2,01); 0,23	n. e.	1,264 (0,854; 1,872); 0,2420
	BR + Placebo	289	74 (25,6)	1,32 (1,03; 1,71); 0,04 0,08 (0,01; 0,16); 0,03	n. e.		45 (15,6)	1,24 (0,87; 1,78); 0,27 0,04 (-0,02; 0,10); 0,23	n. e.	
Diarrhoe	BR + Ibrutinib	289	112 (38,8)	1,33 (0,95; 1,88); 0,10	n. e.	1,291 (0,980; 1,700); 0,0690	49 (17,0)	1,27 (0,81; 2,00); 0,30	n. e.	1,225 (0,807; 1,860); 0,3413
	BR + Placebo	289	93 (32,2)	1,20 (0,97; 1,50); 0,12 0,07 (-0,01; 0,14); 0,10	n. e.		40 (13,8)	1,23 (0,83; 1,80); 0,36 0,03 (-0,03; 0,09); 0,30	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Anstieg				Senkung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^b	Wochen, Median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Fianzielle Schwierigkeiten	BR + Ibrutinib	289	92 (31,8)	1,64 (1,13; 2,38); 0,01	n. e.	1,549 (1,125; 2,132); 0,0074	58 (20,1)	0,67 (0,45; 0,98); 0,04	n. e.	0,714 (0,508; 1,002); 0,0514
	BR + Placebo	289	64 (22,1)	1,44 (1,09; 1,89); 0,01	n. e.		79 (27,3)	0,73 (0,55; 0,99); 0,05	n. e.	

a: 50 % Perzentil; die Zeit bis zum Anstieg/zur Senkung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten beobachteten Anstieg. Studienteilnehmer die keinen Anstieg/keine Senkung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem kein Anstieg/keine Senkung dokumentiert wurde.

b: HR und 95%-Konfidenzintervall beruhen auf einem Cox Proportional Hazard Modell. Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; BR: Bendamustin + Ritu-ximab

Quelle: [87, 88]

Mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurde der klinisch relevante Anstieg und Senkung der Symptomatik der Studienteilnehmer der Studien PCYC-1112-CA sowie CLL3001 gemessen. Hierbei wurden Schwellenwerte für eine klinisch relevante Veränderung von zehn, 15 und 20 Punkten betrachtet. Die betrachteten Symptomskalen waren: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten.

Population 1a:

Bei der MCID von zehn Punkten zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie CLL3001 eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum Anstieg für Studienteilnehmer unter BR + Ibutinib-Therapie für die Symptomskala Obstipation [HR (95 %-KI): 1,360 (1,006; 1,840); $p = 0,0459$] und finanzielle Schwierigkeiten [HR (95 %-KI): 1,549 (1,125; 2,132); $p = 0,0074$]. Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms zeigten bei der Symptomskala Obstipation mit 33,9 % weiterhin statistisch signifikant häufiger als die des BR + Placebo-Arms einen Anstieg (25,6 %) [OR (95 %-KI): 1,491 (1,04; 2,14); $p = 0,0294$]. Für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten zeigten 31,8 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und 22,1 % der Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms einen Anstieg [OR (95 %-KI): 1,642 (1,13; 2,38); $p = 0,0090$]. Für alle weiteren Symptomskalen zeigten sich vergleichbare Daten für die Häufigkeit einen Anstieg oder Senkung bzw. für die Zeit bis zum Anstieg oder Senkung zwischen den Therapiearmen (Tabelle 4-42)

Auch bei Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 15 oder 20 Punkten zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie CLL3001.

Population 1b:

Bei einer MCID von zehn Punkten wurden für die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA signifikante Unterschiede für die mediane Zeit bis zum Anstieg zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigte sich eine kürzere Zeit bis zum Anstieg in den Symptomskalen Appetitlosigkeit [HR (95 %-KI): 1,688 (1,063; 2,679); $p = 0,0265$] und Diarrhoe [HR (95 %-KI): 1,768 (1,170; 2,671); $p = 0,0068$] als für Teilnehmer des Ofatumumab-Arms. Bei der Symptomskala Appetitlosigkeit zeigten zudem 28,2 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 14,8 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms einen Anstieg [OR (95 %-KI): 2,26 (1,37; 3,74); $p = 0,00$] während es bei Diarrhoe 37,4 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 19,4 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms waren [OR (95 %-KI): 2,49 (1,57; 3,93); $p = 0,00$]. Des Weiteren zeigten bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen 28,2 % des Ibrutinib-Arms und 17,3 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms einen Anstieg [OR (95 %-KI): 1,87 (1,15; 3,04); $p = 0,01$; HR (95 %-KI): 1,464 (0,942; 2,276); $p = 0,0901$] (Tabelle 4-42).

Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich bei einer MCID von zehn Punkten vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Anstieg oder Senkung und der Häufigkeit eines Anstiegs oder Senkung (Tabelle 4-42).

Teilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation der Studie PCYC-1112-CA zeigten in beiden Therapiearme vergleichbare Zeiten bis zum Anstieg oder Senkung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.

Bei Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 15 oder 20 Punkten zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie PCYC-1112-CA.

Population 2:

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigte sich in der Subpopulation del17p der Studie PCYC-1112-CA für die Zeit bis zum Anstieg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für das Symptom Fatigue. Teilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten hier eine kürzere Zeit bis zum Anstieg als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 2,219 (1,106; 4,454); $p = 0,0249$]. Von den Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms zeigten zudem 46,0 % und von denen des Ofatumumab-Arms 20,3 % einen Anstieg [OR (95 %-KI): 3,346 (1,526; 7,336); $p = 0,0026$]. Weitere Unterschiede ließen sich für die einzelnen Symptomskalen weder für den Anstieg noch für die Senkung zwischen den Behandlungsgruppen oder der Anzahl an Studienteilnehmern erkennen (Tabelle 4-42).

Auch bei Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 15 oder 20 Punkten zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die del17-Population der Studie PCYC-1112-CA.

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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.

EQ-5D-5L Symptomskalen - RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von EQ-5D-5L

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 4 Wo. bis Wo. 24; anschließend alle 12 Wo. bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung <u>EQ-5D-5L:</u> - visuelle Analogskala: Null (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). - Berechnung eines <i>Utility Index Scores</i> mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen - Mobilität - Selbstversorgung - allgemeine Tätigkeiten - Schmerz - Angst <u>Mittelwertdifferenzen:</u> - Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g - MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion <u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u> - Verbesserung/Verschlechterung $\geq 7, 8$ oder 12 Punkte zu jedem post-<i>Baseline</i> Assessment
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der <i>Follow-up</i>-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen, nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen. <u>EQ-5D-5L:</u> - visuelle Analogskala: Null (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). - Berechnung eines <i>Utility Index Scores</i> mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen - Mobilität - Selbstversorgung - allgemeine Tätigkeiten - Schmerz - Angst <u>Mittelwertdifferenzen:</u> - Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g - MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion <u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u> - Verbesserung/Verschlechterung $\geq 7, 8$ oder 12 Punkte zu jedem post-<i>Baseline</i> Assessment
MCID: <i>Minimal Clinically Important Differences</i> (minimale klinisch relevante Veränderung); Wo: Wochen Quelle: [61], [42]	

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 EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität somit unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EQ-5D-5L ist in Tabelle 4-47 dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass auch hier die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund wurden diese Teilnehmer zur Berechnung der *Compliance*-Raten aus der ITT-Population herausgerechnet.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und somit eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D-5L* ist aus diesen Gründen als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL3001

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EQ-5D-5L ist in Tabelle 4-47 dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass auch hier die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund wurden diese Teilnehmer zur Berechnung der *Compliance*-Raten aus der ITT-Population herausgerechnet.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D-5L* als niedrig anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L 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: *Compliance* für den EQ-5D-5L

Woche	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)			Compliance ITT-Population ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
PCYC-1112-CA							
Baseline	Ibrutinib	195	165 (84,6)	30 (15,4)	195	165 (84,6)	30 (15,4)
	Ofatumumab	191	147 (77,0)	44 (23,0)	191	147 (77,0)	44 (23,0)
4	Ibrutinib	194	130 (67,0)	64 (33,0)	194	130 (67,0)	64 (33,0)
	Ofatumumab	183	113 (61,7)	70 (38,3)	191	113 (59,2)	78 (40,8)
8	Ibrutinib	193	142 (73,6)	51 (26,4)	193	142 (73,6)	51 (26,4)
	Ofatumumab	171	120 (70,2)	51 (29,8)	187	120 (64,2)	67 (35,8)
12	Ibrutinib	186	135 (72,6)	51 (27,4)	191	135 (70,7)	56 (29,3)
	Ofatumumab	164	113 (68,9)	51 (31,1)	185	113 (61,1)	72 (38,9)
16	Ibrutinib	181	127 (70,2)	54 (29,8)	190	127 (66,8)	63 (33,2)
	Ofatumumab	143	111 (77,6)	32 (22,4)	177	111 (62,7)	66 (37,3)
20	Ibrutinib	180	126 (70,0)	54 (30,0)	187	126 (67,4)	61 (32,6)
	Ofatumumab	137	93 (67,9)	44 (32,1)	174	93 (53,4)	81 (46,6)
24	Ibrutinib	180	131 (72,8)	49 (27,2)	186	131 (70,4)	55 (29,6)
	Ofatumumab	134	104 (77,6)	30 (22,4)	170	104 (61,2)	66 (38,8)

Woche	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)			Compliance ITT-Population ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
36	Ibrutinib	124	86 (69,4)	38 (30,6)	181	86 (47,5)	95 (52,5)
	Ofatumumab	84	54 (64,3)	30 (35,7)	160	54 (33,8)	106 (66,3)
48	Ibrutinib	42	27 (64,3)	15 (35,7)	180	27 (15,0)	153 (85,0)
	Ofatumumab	20	9 (45,0)	11 (55,0)	159	9 (5,7)	150 (94,3)
60	Ibrutinib	9	7 (77,8)	2 (22,2)	179	7 (3,9)	172 (96,1)
	Ofatumumab	2	1 (50,0)	1 (50,0)	159	1 (0,6)	158 (99,4)
CLL3001							
Baseline	BR + Ibrutinib	289	275 (95,2)	14 (4,8)	289	277 (95,8)	12 (4,2)
	BR + Placebo	289	278 (96,2)	11 (3,8)	289	276 (95,5)	13 (4,5)
3	BR + Ibrutinib	273	258 (94,5)	15 (5,5)	286	255 (89,2)	31 (10,8)
	BR + Placebo	267	253 (94,8)	14 (5,2)	289	260 (90,0)	29 (10,0)
5	BR + Ibrutinib	259	242 (93,4)	17 (6,6)	286	241 (84,3)	45 (15,7)
	BR + Placebo	251	239 (95,2)	12 (4,8)	287	243 (84,7)	44 (15,3)
7	BR + Ibrutinib	247	220 (89,1)	27 (10,9)	285	223 (78,2)	62 (21,8)
	BR + Placebo	241	222 (92,1)	19 (7,9)	287	222 (77,4)	65 (22,6)
10	BR + Ibrutinib	234	217 (92,7)	17 (7,3)	284	197 (69,4)	87 (30,6)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)	286	217 (75,9)	69 (24,1)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)	282	162 (57,4)	120 (42,6)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)	283	203 (71,7)	80 (28,3)
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)	281	96 (34,2)	185 (65,8)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)	281	153 (54,4)	128 (45,6)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)	280	51 (18,2)	229 (81,8)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)	279	109 (39,1)	170 (60,9)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)	277	26 (9,4)	251 (90,6)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)	277	59 (21,3)	218 (78,7)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)	276	10 (3,6)	266 (96,4)
	BR + Placebo	12	10 (83,3)	2 (16,7)	275	26 (9,5)	249 (90,5)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	275	2 (0,7)	273 (99,3)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	272	4 (1,5)	268 (98,5)
a: Die <i>Compliance</i> -Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer Quelle: [80] Table 9; [39] Table TPRO01C; [142-143]							

Population 1a:

In der Studie CLL3001 betrug die *Compliance*-Rate für den EQ-5D-5L-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 28 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Teilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

Population 1b, Population 2:

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis Woche 36 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden, mit Ausnahme der Woche vier (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 59,2 %) und Woche 20 (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 53,4 %). Es ist zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

Mittelwertdifferenzen – MMRM-AnalyseTabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D-5L *Utility Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PCYC-1112-CA und CLL3001)

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
Utility Score						
PCYC-1112-CA						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	167	0,894 (0,12)	-0,000 0,006	0,004 (-0,014; 0,022) 0,6850	0,043 (-0,174; 0,261)
Ofatumumab	196	158	0,900 (0,14)	-0,004 0,007		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	0,878 (0,13)	-0,003 0,013	0,004 (-0,034; 0,042) 0,8502	0,036 (-0,344; 0,417)
Ofatumumab	64	53	0,889 (0,166)	-0,007 0,014		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	0,889 (0,11)	-0,007 0,017	0,007 (-0,050; 0,064) 0,8059	0,074 (-0,533; 0,681)
Ofatumumab	25	16	0,910 (0,12)	-0,014 0,025		
CLL3001						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	274	0,903 (0,13)	0,007 0,008	0,001 (-0,017; 0,018) 0,9366	0,006 (-0,162; 0,173)
BR + Placebo	289	273	0,899 (0,14=	0,007 0,008		
Beweglichkeit/ Mobilität						
PCYC-1112-CA						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	167	1,569 (0,78)	-0,020 0,040	0,011 (-0,101; 0,123) 0,8490	0,020 (-0,198; 0,237)
Ofatumumab	196	158	1,481 (0,84)	-0,031 0,045		

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	1,509 (0,78)	0,000 0,085	-0,074 (-0,330; 0,182) 0,5688	-0,110 (-0,491; 0,271)
Ofatumumab	64	53	1,547 (0,91)	0,074 0,099		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	1,467 (0,63)	-0,049 0,102	-0,199 (-0,545; 0,147) 0,2544	-0,348 (-0,959; 0,263)
Ofatumumab	25	16	1,500 (0,89)	0,150 0,153		
CLL3001						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	274	1,500 (0,80)	-0,036 0,042	-0,000 (-0,095; 0,095) 0,9995	-0,000 (-0,168; 0,168)
BR + Placebo	289	273	1,553 (0,80)	-0,036 0,043		
Selbstversorgung						
PCYC-1112-CA						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	167	1,096 (0,38)	-0,012 0,027	-0,050 (-0,124; 0,023) 0,1800	-0,140 (-0,358; 0,078)
Ofatumumab	196	158	1,146 (0,54)	0,039 0,030		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	1,132 (0,48)	-0,044 0,065	-0,120 (-0,313; 0,073) 0,2198	-0,239 (-0,621; 0,143)
Ofatumumab	64	53	1,208 (0,72)	0,076 0,073		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	1,100 (0,40)	-0,072 0,090	-0,028 (-0,331; 0,276) 0,8560	-0,055 (-0,662; 0,552)
Ofatumumab	25	16	1,250 (0,78)	-0,044 0,131		

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
CLL3001						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	274	1,120 (0,42)	0,015 0,026	-0,034 (-0,092; 0,025) 0,2557	-0,078 (-0,245; 0,090)
BR + Placebo	289	273	1,121 (0,43)	0,049 0,027		
Alltägliche Tätigkeiten						
PCYC-1112-CA						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	167	1,760 (0,94)	-0,146 0,047	-0,093 (-0,224; 0,037) 0,1619	-0,146 (-0,364; 0,072)
Ofatumumab	196	158	1,810 (1,04)	-0,053 0,053		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	1,849 (0,95)	-0,203 0,096	-0,078 (-0,366; 0,210) 0,5914	-0,103 (-0,484; 0,278)
Ofatumumab	64	53	1,925 (1,12)	-0,125 0,111		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	1,767 (1,01)	-0,270 0,106	-0,085 (-0,452; 0,282) 0,6451	-0,141 (-0,749; 0,466)
Ofatumumab	25	16	1,938 (0,85)	-0,186 0,163		
CLL3001						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	274	1,602 (0,80)	-0,093 0,043	-0,008 (-0,104; 0,088) 0,8700	-0,011 (-0,179; 0,156)
BR + Placebo	289	273	1,652 (0,83)	-0,084 0,044		
Schmerz/körperliche Beschwerden						
PCYC-1112-CA						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	167	1,665 (0,81)	0,044 0,042	0,024 (-0,093; 0,140) 0,6874	0,042 (-0,175; 0,260)
Ofatumumab	196	158	1,582 (0,79)	0,020 0,047		

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	1,792 (0,82)	0,087 0,085	0,0087 (-0,170; 0,344) 0,5032	0,130 (-0,251; 0,511)
Ofatumumab	64	53	1,566 (0,84)	0,000 0,099		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	1,733 (0,69)	0,183 0,096	0,342 (0,020; 0,665) 0,0379	0,634 (0,013; 1,225)
Ofatumumab	25	16	1,500 (0,73)	-0,160 0,143		
CLL3001						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	274	1,635 (0,82)	-0,067 0,045	0,040 (-0,060; 0,140) 0,4284	0,054 (-0,113; 0,222)
BR + Placebo	289	273	1,601 (0,84)	-0,107 0,045		
Angst/Niedergeschlagenheit						
PCYC-1112-CA						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	167	1,497 (0,74)	-0,147 0,039	-0,079 (-0,187; 0,030) 0,1546	-0,149 (-0,366; 0,069)
Ofatumumab	196	158	1,582 (0,76)	-0,068 0,044		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	1,736 (0,84)	-0,222 0,081	-0,076 (-0,320; 0,168) 0,5387	-0,119 (-0,500; 0,262)
Ofatumumab	64	53	1,660 (0,78)	-0,146 0,094		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	1,333 (0,55)	-0,170 0,097	0,049 (-0,277; 0,376) 0,7634	0,090 (-0,517; 0,697)
Ofatumumab	25	16	1,438 (0,63)	-0,219 0,145		

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
CLL3001						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	274	1,613 (0,78)	-0,150 0,041	0,053 (-0,041; 0,146) 0,2687	0,077 (-0,091; 0,244)
BR + Placebo	289	273	1,575 (0,77)	-0,203 0,042		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode.						
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g						
LS Mean: <i>least square mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; BR: Bendamustin + Rituximab						
Quelle: [80] Appendix 9.5, Table 11; [89]						

Für die Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 waren die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden vergleichbar mit jenen des Kontroll-Arms. Bezogen auf den *Utility Score* wurde in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. In der Studie PCYC-1112-CA war dies konsistent sowohl in der Gesamtpopulation, als auch bei den doppelt refraktären Studienteilnehmer und der Subpopulation mit del17p.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PCYC-1112-CA und CLL3001)

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
Visuelle Analogskala						
PCYC-1112-CA						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	167	71,485 (18,62)	6,950 1,069	1,885 (-1,040; 4,811) 0,2056	0,132 (-0,086; 0,350)
Ofatumumab	196	158	71,108 (19,01)	5,065 1,174		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	68,453 (17,75)	10,246 2,039	1,987 (-4,095; 8,069) 0,5177	0,126 (-0,255; 0,507)
Ofatumumab	64	53	71,283 (18,48)	8,259 2,299		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	69,700 (16,02)	8,323 2,479	6,386 (-2,183; 14,956) 0,1400	0,456 (-0,158; 1,070)
Ofatumumab	25	16	60,313 (19,42)	1,936 3,755		
CLL3001						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	253	71,178 (17,12)	6,915 0,893	0,545 (-1,523; 2,613) 0,6049	0,038 (-0,136; 0,212)
BR + Placebo	289	255	69,702 (16,80)	6,370 0,904		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode.						
b: Dargestellt anhand von Hedges' g						
LS Mean: <i>least square mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; BR: Bendamustin + Rituximab						
Quelle: [80] Appendix 9.5, Table 11, [89]						

Für die Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 waren die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden vergleichbar mit jenen des Kontroll-Arms. Bezogen auf die Visuelle Analogskala wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. In der Studie PCYC-1112-CA waren die Ergebnisse in der Gesamtpopulation, bei den doppelt refraktären Studienteilnehmer und der Subpopulation mit del17p konsistent.

Minimal Clinically Important DifferencesTabelle 4-50: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EQ-5D-5L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, EQ-5D-5L, Visuelle Analogskala, MCID 7 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	105 (53,8)	1,656 (1,110; 2,471); 0,0134	8	1,196 (0,860; 1,663); 0,2866	58 (29,7)	1,085 (0,701; 1,681); 0,7137	n. e.	0,845 (0,572; 1,250); 0,3997
Ofatumumab	196	81 (41,3)	1,303 (1,055; 1,610); 0,0151	12		55 (28,1)	1,060 (0,777; 1,447); 0,7387	n. e.	
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	34 (54,0)	1,829 (0,903; 3,703); 0,0934	7	1,168 (0,626; 2,180); 0,6255	12 (19,0)	0,651 (0,281; 1,505); 0,3149	n. e.	0,527 (0,243; 1,142); 0,1045
Ofatumumab	64	25 (39,1)	1,382 (0,943; 2,024); 0,1106	8		17 (26,6)	0,717 (0,374; 1,376); 0,3986	24	
			0,149 (-0,023; 0,321); 0,0886				-0,075 (-0,220; 0,070); 0,3107		

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	19 (55,9)	2,252 (0,780; 6,504); 0,1337 1,552 (0,850; 2,834);	12	1,013 (0,415; 2,472); 0,9779	14 (41,2)	1,487 (0,504; 4,393); 0,4723 1,287 (0,640; 2,587);	48	0,603 (0,227; 1,600): 0,3095
Ofatumumab	25	9 (36,0)	0,1879 0,199 (-0,0527; 0,4503); 0,1213	10		8 (32,0)	0,5886 0,092 (-0,1548; 0,3383); 0,4658	8,0	
PCYC-1112-CA, EQ-5D-5L, <i>Utility Score</i> , MCID 7 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	81 (41,5)	1,368 (0,908; 2,062); 0,1343 1,215 (0,941; 1,569);	20	1,002 (0,701; 1,432); 0,9908	64 (32,8)	1,252 (0,813; 1,929); 0,3069 1,170 (0,866; 1,580);	48	0,901 (0,616; 1,318); 0,5914
Ofatumumab	196	67 (34,2)	0,1451 0,074 (-0,022; 0,169); 0,1327	20		55 (28,1)	0,324 0,048 (-0,044; 0,139); 0,3059	48	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	28 (44,4)	1,76 (0,852; 3,636); 0,1267	12	1,047 (0,552; 1,986); 0,8886	18 (28,6)	1,20 (0,546; 2,635); 0,6497	n. e.	0,851 (0,415; 1,747); 0,6608
Ofatumumab	64	20 (31,3)	1,422 (0,901; 2,245); 0,1454 0,132 (-0,035; 0,299); 0,1219	12		16 (25,0)	1,143 (0,642; 2,034); 0,692 0,036 (-0,118; 0,1897); 0,6493	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	12 (35,3)	0,694 (0,241; 1,999); 0,4988 0,802 (0,425; 1,513);	n. e.	0,311 (0,119; 0,816); 0,0177	16 (47,1)	3,556 (1,083; 11,676); 0,0365 2,353 (0,994; 5,567);	12	1,534 (0,528; 4,461); 0,4319
Ofatumumab	25	11 (44,0)	0,5925 -0,087 (-0,3394; 0,1653); 0,4989	8,0		5 (20,0)	0,0531 0,271 (0,0410; 0,5002); 0,0209	n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, EQ-5D-5L, Visuelle Analogskala, MCID 8 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	102 (52,3)	1,659 (1,111; 2,478); 0,0133	8	1,222 (0,876; 1,704); 0,2376	56 (28,7)	1,145 (0,734; 1,787); 0,5498	n. e.	0,889 (0,596; 1,328); 0,5659
Ofatumumab	196	78 (39,8)	1,314 (1,057; 1,635); 0,0149	12		51 (26,0)	1,104 (0,799; 1,525); 0,572	n. e.	
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	34 (54,0)	1,829 (0,903; 3,703); 0,0934	7	1,176 (0,630; 2,194); 0,6104	12 (19,0)	0,769 (0,327; 1,806); 0,5461	n. e.	0,628 (0,285; 1,388); 0,2505
Ofatumumab	64	25 (39,1)	1,382 (0,943; 2,024); 0,1106	8		15 (23,4)	0,813 (0,414; 1,596); 0,6653	36	
			0,149 (-0,023; 0,321); 0,0886				-0,044 (-0,186; 0,098); 0,5447		

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	19 (55,9)	2,252 (0,780; 6,504); 0,1337 1,552 (0,850; 2,834);	12	1,013 (0,415; 2,472); 0,9779	14 (41,2)	1,800 (0,594; 5,453); 0,2987 1,471 (0,697; 3,101);	48	0,724 (0,264; 1,985); 0,5309
Ofatumumab	25	9 (36,0)	0,1879 0,199 (-0,0527; 0,4503); 0,1213	10		7 (28,0)	0,4106 0,132 (-0,1098; 0,3733); 0,2850	20	
PCYC-1112-CA, EQ-5D-5L, <i>Utility Score</i> , MCID 8 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	78 (40,0)	1,284 (0,851; 1,937); 0,2342 1,170 (0,903; 1,517);	20	0,949 (0,662; 1,359); 0,7733	60 (30,8)	1,199 (0,774; 1,858); 0,4164 1,138 (0,833; 1,554);	n. e.	0,856 (0,581; 1,262); 0,4321
Ofatumumab	196	67 (34,2)	0,2504 0,058 (-0,037; 0,154); 0,233	20		53 (21,0)	0,4363 0,037 (-0,053; 0,127); 0,4158	48	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	27 (42,9)	1,650 (0,798; 3,413); 0,1769	12	1,03 (0,541; 1,960); 0,9286	16 (25,4)	1,112 (0,495; 2,50); 0,7972	n. e.	0,773 (0,367; 1,63); 0,4992
Ofatumumab	64	20 (31,3)	1,371 (0,864; 2,177); 0,201 0,116 (-0,051; 0,283); 0,1727	12		15 (23,4)	1,084 (0,587; 1,999); 0,8385 0,02 (-0,1298; 0,169); 0,7972	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	11 (32,4)	0,609 (0,209; 1,770); 0,3621 0,735 (0,381;1,419);	n. e.	0,279 (0,103;0,757); 0,0122	15 (44,1)	3,158 (0,960; 10,391); 0,0585 2,206 (0,924; 5,268);	24	1,244 (0,425; 3,639); 0,6900
Ofatumumab	25	11 (44,0)	0,4206 -0,116 (-0,3666; 0,1337); 0,3615	8,0		5 (20,0)	0,0937 0,241 (0,0122; 0,4702) 0,0390	n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, EQ-5D-5L, Visuelle Analogskala, MCID 12 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	79 (40,5)	1,936 (1,261; 2,972); 0,0025	16	1,426 (0,978; 2,079); 0,065	45 (23,1)	1,482 (0,898; 2,445); 0,1239	n. e.	1,120 (0,704; 1,780); 0,6325
Ofatumumab	196	51 (26,0)	1,557 (1,164; 2,083); 0,0026 0,145 (0,053; 0,237); 0,0021	n. e.		33 (16,8)	1,371 (0,916; 2,051); 0,1305 0,062 (-0,017; 1,141); 0,1216	n. e.	
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	30 (47,6)	2,513 (1,195; 5,284); 0,0151	12	1,592 (0,82; 3,092); 0,1698	11 (17,5)	1,019 (0,407; 2,555); 0,9676	n. e.	0,783 (0,330; 1,860); 0,5796
Ofatumumab	64	17 (26,6)	1,793 (1,106; 2,905); 0,0172 0,211 (0,047; 0,375); 0,0119	n. e.		11 (17,2)	1,016 (0,475; 2,172); 1,0 0,003 (-0,129; 0,134); 0,9676	n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	15 (44,1)	1,678 (0,570; 4,935); 0,3474 1,379 (0,695; 2,736);	12	0,734 (0,278; 1,937); 0,5326	11 (32,4)	1,913 (0,568; 6,449); 0,2954 1,618 (0,643; 4,069);	n. e.	0,838 (0,273; 2,568); 0,7567
Ofatumumab	25	8 (32,0)	0,4230 0,121 (-0,1264; 0,3687); 0,3374	10		5 (20,0)	0,3795 0,124 (-0,0985; 0,3456); 0,2756	n. e.	
PCYC-1112-CA, EQ-5D-5L, <i>Utility Score</i> , MCID 12 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	63 (32,3)	1,224 (0,794; 1,886); 0,3607 1,151 (0,851; 1,558);	n. e.	0,923 (0,628; 1,357); 0,6832	54 (26,7)	1,091 (0,693; 1,716); 0,7066 1,067 (0,762; 1,493);	n. e.	0,801 (0,533; 1,202); 0,2838
Ofatumumab	196	55 (28,1)	0,3796 0,042 (-0,048; 0,133); 0,3599	n. e.		49 (25,0)	0,7299 0,017 (-0,070; 0,103); 0,7065	48	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	22 (34,9)	1,610 (0,747; 3,466); 0,2238	20	1,025 (0,514; 2,045); 0,9434	14 (22,2)	0,933 (0,407; 2,138); 0,8704	n. e.	0,626 (0,292; 1,344); 0,2294
Ofatumumab	64	16 (25,0)	1,397 (0,812; 2,402); 0,2491 0,099 (-0,059; 0,258); 0,2198	n. e.		15 (23,4)	0,948 (0,50; 1,798); 1,0 -0,012 (-0,158; 0,134); 0,8704	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	10 (29,4)	1,071 (0,342; 3,360); 0,9058	n. e.	0,506 (0,176; 1,453); 0,2058	12 (35,3)	2,182 (0,653, 7,289); 0,2049	n. e.	0,887 (0,296; 2,658); 0,8307
Ofatumumab	25	7 (28,0)	1,050 (0,464; 2,376); 1,0000 0,014 (-0,2192; 0,2474); 0,9056	24		5 (20,0)	1,765 (0,713; 4,369); 0,2522 0,153 (-0,0715; 0,3774); 0,1817	n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
CLL3001, EQ-5D-5L, Visuelle Analogskala, MCID 7 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	177 (61,2)	0,99 (0,71; 1,38); 0,93	4,8	1,061 (0,861; 1,306); 0,5800	120 (41,5)	1,11 (0,79; 1,54); 0,55	n. e.	1,085 (0,839; 1,403); 0,5340
BR + Placebo	289	178 (61,6)	0,99 (0,87; 1,13); 1,00	5,6		113 (39,1)	1,06 (0,87; 1,30); 0,61	n. e.	
CLL3001, EQ-5D-5L, <i>Utility Score</i> , MCID 7 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	143 (49,5)	0,85 (0,61; 1,17); 0,32	16,7	0,916 (0,730; 1,150); 0,4520	144 (49,8)	1,20 (0,86;1,66); 0,28	16,6	1,157 (0,912; 1,466); 0,2295
BR + Placebo	289	155 (53,6)	0,92 (0,79; 1,08); 0,36	11,6		131 (45,3)	1,10 (0,93; 1,31); 0,32	21,9	
			-0,04 (-0,12; 0,04); 0,32				0,05 (-0,04; 0,13); 0,28		

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
CLL3001, EQ-5D-5L, Visuelle Analogskala, MCID 8 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	175 (60,6)	1,03 (0,74; 1,44); 0,87	5,0	1,092 (0,885; 1,348); 0,4114	119 (41,2)	1,14 (0,82; 1,59); 0,44	n. e.	1,109 (0,855; 1,437); 0,4367
BR + Placebo	289	173 (59,9)	1,01 (0,89; 1,16); 0,93 0,00 (-0,07; 0,09); 0,87	7,7		110 (38,1)	1,08 (0,88; 1,32); 0,50 0,03 (-0,05; 0,11); 0,44	n. e.	
CLL3001, EQ-5D-5L, <i>Utility Score</i> , MCID 8 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	142 (49,1)	0,86 (0,62; 1,19); 0,36	17,1	0,929 (0,740; 1,168); 0,5303	141 (48,8)	1,25 (0,90; 1,74); 0,18	16,9	1,191 (0,935; 1,516); 0,1562
BR + Placebo	289	153 (52,9)	0,93 (0,79; 1,09); 0,41 -0,04 (-0,12; 0,04); 0,36	12,7		125 (43,3)	1,13 (0,95; 1,35); 0,21 0,06 (-0,03; 0,14); 0,18	22,7	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
CLL3001, EQ-5D-5L, Visuelle Analogskala, MCID 12 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	133 (46,0)	1,01 (0,73; 1,41); 0,93	n. e.	1,058 (0,831; 1,346); 0,6486	86 (29,8)	1,17 (0,81; 1,68); 0,41	n. e.	1,153 (0,847; 1,571); 0,3658
BR + Placebo	289	132 (45,7	1,01 (0,84; 1,20); 1,00 0,003 (-0,08; 0,08); 0,93	n. e.		77 (26,6)	1,12 (0,86; 1,45); 0,46 0,03 (-0,04; 0,10) 0,41	26,1	
CLL3001, EQ-5D-5L, <i>Utility Score</i> , MCID 12 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	127 (43,9)	0,96 (0,69; 1,33); 0,80	n. e.	1,005 (0,787; 1,284); 0,9689	118 (40,8)	1,23 (0,88; 1,72); 0,23	n. e.	1,194 (0,917; 1,555); 0,1889
BR + Placebo	289	130 (45,0)	0,98 (0,81; 1,17); 0,87 -0,01 (-0,09; 0,07); 0,80	24,2		104 (36,0)	1,14 (0,92; 1,40); 0,27 0,5 (-0,04; 0,13); 0,23	24,4	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
a: Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i>. b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung [Wochen] basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde. c: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den jeweiligen Randomisierungsfaktoren. -: Keine klinisch relevante Veränderung HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>; UIS: <i>Utility Index Score</i>; VAS: Visuelle Analogskala; BR: Bendamustin + Rituximab Quelle: [90, 91]									

In den Studien CLL3001 und PCYC-1112-CA wurde die Anzahl der Studienteilnehmer ermittelt, für die eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität dokumentiert war. Die hierbei zugrunde liegenden Schwellenwerte waren für den EQ-5D-5L sieben, acht und zwölf Punkte.

Population 1a:

In der Studie CLL3001 sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala und des *Utility Scores* für eine MCID von sieben, acht und zwölf Punkten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-50).

Population 1b:

In der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde für den Fragebogen EQ-5D-5L bezogen auf die visuelle Analogskala ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Interventions-Gruppe beobachtet. Bei einer MCID von sieben Punkten zeigten 53,8 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Vergleich zu 41,3 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung. [OR (95 %-KI): 1,656 (1,110; 2,471); $p = 0,0134$; HR (95 %-KI): 1,196 (0,860; 1,663); $p = 0,2866$] (Tabelle 4-50).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Gesamtpopulation in der visuellen Analogskala bei einer MCID von acht Punkten. Hier hatten 52,3 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 39,8 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung [OR (95 %-KI): 1,659 (1,111; 2,478); $p = 0,0133$]. Diese Differenz war statistisch signifikant (Tabelle 4-50).

Bei einer MCID von zwölf Punkten wurde für die visuelle Analogskala bei 40,5 % der Studienteilnehmer der Gesamtpopulation, die mit Ibrutinib behandelt wurden eine Verbesserung dokumentiert. In der Kontroll-Gruppe zeigte sich eine Verbesserung bei 26,0 % der Studienteilnehmer. Der Unterschied war statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 1,936 (1,261; 2,972); $p = 0,0025$; HR (95 %-KI): 1,426 (0,978; 2,079); $p = 0,065$] (Tabelle 4-50).

Bei der Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer zeigte sich für den *Utility Score* bei einer MCID von sieben Punkten ein Wert zugunsten der Kontroll-Gruppe. Teilnehmer des Ofatumumab-Arms erreichten statistisch signifikant schneller eine Verbesserung des *Utility Scores* [HR (95 %-KI): 0,311 (0,119; 0,816); $p = 0,0177$]. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich auch bei der Verschlechterung des *Utility Scores*. Bei 47,1 % der Teilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden, wurde eine Verschlechterung dokumentiert, während sich der *Utility Score* im Kontroll-Arm bei 20,0 % der Teilnehmer verschlechterte. Diese Differenz war statistisch signifikant.

Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms erreichten bei einer MCID von acht Punkten statistisch signifikant schneller eine Verbesserung des *Utility Scores* als jene, die mit Ibrutinib behandelt wurden.

Population 2:

Für den Fragebogen EQ-5D-5L wurde bezogen auf die visuelle Analogskala mit einer MCID von zwölf Punkten ein Effekt zugunsten von Ibrutinib beobachtet. 47,6 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten im Vergleich zu 26,6 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung der visuellen Analogskala [OR (95 %-KI): 2,513 (1,195; 5,284); $p = 0,0151$]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Tabelle 4-50).

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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.

Hämatologische Verbesserung – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von hämatologischer Verbesserung

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	<u>Hämatologische Verbesserung:</u> Anhaltende hämatologische Verbesserung wird als hämatologische Verbesserung definiert, die kontinuierlich über einen Zeitraum von ≥ 56 Tagen ohne Bluttransfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren besteht. Folgende Kriterien müssen hierzu erfüllt sein: • Thrombozytenzahl: $> 100 \times 10^9/l$ bei <i>Baseline</i>-Werten $\leq 100 \times 10^9/l$ oder $\geq 50 \%$ Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hämoglobin: $> 11 \text{ g/dL}$ bei <i>Baseline</i>-Werten $\leq 11 \text{ g/dL}$ oder $\geq 50 \%$ Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i> • ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ bei <i>Baseline</i>-Werten $\leq 1,5 \times 10^9/l$ oder $\geq 50 \%$ Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i>.
CLL3001	<u>Hämatologische Verbesserung:</u> Anhaltende hämatologische Verbesserung wird als hämatologische Verbesserung definiert, die kontinuierlich über einen Zeitraum von ≥ 56 Tagen ohne Bluttransfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren besteht. Folgende Kriterien müssen hierzu erfüllt sein: • Hämoglobin: $> 11 \text{ g/dL}$ bei <i>Baseline</i>-Werten $\leq 11 \text{ g/dL}$ oder Erhöhung um $\geq 2 \text{ g/dL}$ über <i>Baseline</i> • Thrombozytenzahl: $\geq 100,000 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$, wenn <i>Baseline</i> $\leq 100,000 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ oder $\geq 50 \%$ Zunahme im Vergleich zur <i>Baseline</i> • ANC: $\geq 1.500/\mu\text{L}$, wenn <i>Baseline</i> $< 1.500/\mu\text{L}$
ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin Quelle: [61]. [42]	

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologische Verbesserung 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
PCYC-1112-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Daten der hämatologischen Verbesserung wurden in der Studie PCYC-1112-CA von einem Zentrallabor erfasst und ausgewertet. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der ITT-Population (Ibrutinib-Arm: n = 195, Ofatumumab-Arm: n = 196). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, dieses Risiko wird jedoch durch die zentrale Untersuchung der Blutproben minimiert. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *hämatologische Verbesserung* als niedrig anzusehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL3001

In der Studie CLL3001 wurden die Daten der hämatologischen Verbesserung verblindet von einem Zentrallabor erfasst und ausgewertet. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der ITT-Population (BR-Arm + Ibrutinib: n = 287, BR-Arm + Placebo: n = 287). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *hämatologische Verbesserung* ist folglich als niedrig anzusehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für hämatologische Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, jegliche Verbesserung					
Gesamtpopulation					
Ibrutinib	195	101 (51,8)	2,56 (1,686; 3,874); < 0,0001	35,143	2,144 (1,539; 2,986); < 0,0001
Ofatumumab	196	58 (29,6)	1,750 (1,356; 2,258); < 0,0001 0,2220 (0,1272; 0,3169); < 0,0001	n. e.	
Gesamtpopulation, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	124	86 (69,4)	2,988 (1,772; 5,040); < 0,0001	3,1	2,164 (1,516; 3,090); < 0,0001
Ofatumumab	123	53 (43,1)	1,610 (1,273; 2,035) < 0,0001 0,2627 (0,1433; 0,3820); < 0,0001	35,1	
Subpopulation del17p					
Ibrutinib	63	39 (61,9)	7,829 (3,432; 17,861); < 0,0001	5,3	4,812 (2,428; 9,539); < 0,0001
Ofatumumab	64	11 (17,2)	3,602 (2,034; 6,379); < 0,0001 0,4472 (0,2958; 0,5986); < 0,0001	n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur <i>Baseline</i>					
Ibrutinib	49	36 (73,5)	9,063 (3,589; 22,886); < 0,0001	2,7	4,543 (2,268; 9,101); < 0,0001
Ofatumumab	47	11 (23,4)	3,139 (1,822; 5,408); < 0,0001 0,5007 (0,3276; 0,6737); < 0,0001	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär					
Ibrutinib	34	18 (52,9)	2,390 (0,814; 7,017); 0,1127	9,1429	1,739 (0,735; 4,111); 0,2077
Ofatumumab	25	8 (32,0)	1,654 (0,861; 3,180); 0,1224 0,2094 (-0,0388; 0,4576); 0,0981	34,7143	
Subpopulation doppelt refraktär, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur <i>Baseline</i>					
Ibrutinib	20	15 (75,0)	4,125 (1,057; 16,097); 0,0414	3,2	2,085 (0,855; 5,084); 0,1063
Ofatumumab	19	8 (42,1)	1,781 (0,993; 3,197); 0,0536 0,328 (0,0369; 0,6210); 0,0273	34,7	
PCYC-1112-CA, ANC					
Gesamtpopulation					
Ibrutinib	195	52 (26,7)	3,38 (1,916; 5,988); <0,0001	n. e.	3,059 (1,793; 5,217); < 0,0001
Ofatumumab	196	19 (9,7)	2,751 (1,691; 4,475); < 0,0001 0,1697 (0,0951; 0,2443) < 0,0001	n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Gesamtpopulation, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	41	26 (63,4)	3,755 (1,476; 9,551); 0,0055	3,1	2,651 (1,287; 5,461) 0,0082
Ofatumumab	38	12 (31,6)	2,008 (1,191; 3,386); 0,0067	n. e.	
			0,3184 (0,1096; 0,5271); 0,0028		
Subpopulation doppelt refraktär					
Ibrutinib	34	10 (29,4)	9,999 (1,186; 84,304); 0,0343	n. e.	8,237 (1,028; 66,019) 0,0471
Ofatumumab	25	1 (4,0)	7,353 (1,005; 53,775); 0,0172	n. e.	
			0,2541 (0,0828; 0,4255) 0,0037		
Subpopulation doppelt refraktär, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	7	4 (57,1)	5,333 (0,375; 75,774); 0,2163	4,1	3,510 (0,362; 33,986); 0,2784
Ofatumumab	5	1 (20,0)	2,857 (0,442; 18,478); 0,2929	n. e.	
			0,3714 (-0,1358; 0,8787); 0,1513		
Subpopulation del17p					
Ibrutinib	63	19 (30,2)	6,477 (2,059; 20,380); 0,0014	n. e.	5,589 (1,880; 16,618); 0,0020
Ofatumumab	64	4 (6,3)	4,825 (1,739; 13,389); 0,00048	n. e.	
			0,2391 (0,1112; 0,3670); 0,0002		

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	14	9 (64,3)	5,400 (1,120; 26,044); 0,0357	1,7	3,638 (1,070; 12,374); 0,0387
Ofatumumab	16	4 (25,0)	2,571 (1,010; 6,545); 0,0634 0,3929 (0,0642; 0,7215); 0,0191	n. e.	
PCYC-1112-CA, Hämoglobin					
Gesamtpopulation					
Ibrutinib	195	42 (21,5)	1,41 (0,845; 2,343); 0,1883	48,857	1,107 (0,695; 1,763); 0,6681
Ofatumumab	196	32 (16,3)	1,319 (0,871; 1,998); 0,1989 0,0521 (-0,0254; 0,1296); 0,1875	n. e.	
Gesamtpopulation, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	89	42 (47,2)	1,508 (0,825; 2,758); 0,1823	37,1	0,854 (0,533; 1,370); 0,5138
Ofatumumab	86	32 (37,2)	1,268 (0,892; 1,803); 0,2211 0,0998 (-0,0458; 0,2454); 0,1790	36,1	
Subpopulation doppelt refraktär					
Ibrutinib	34	6 (17,6)	1,125 (0,281; 4,498); 0,8677	n. e.	0,556 (0,153; 2,018); 0,3725
Ofatumumab	25	4 (16,0)	1,103 (0,347; 3,501); 1,0000 0,0165 (-0,1761; 0,2090); 0,8668	37,7143	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation doppelt refraktär, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	13	6 (46,2)	2,143 (0,436; 10,525); 0,3481	35,9	0,788 (0,215; 2,888); 0,7195
Ofatumumab	14	4 (28,6)	1,615 (0,585; 0,585); 0,4401 0,1758 (-0,1839; 0,5356); 0,3381	36,7	
Subpopulation del17p					
Ibrutinib	63	20 (31,7)	4,495 (1,664; 12,145); 0,0030	47,1	2,206 (0,873; 5,576); 0,0944
Ofatumumab	64	6 (9,4)	3,386 (1,457; 7,870); 0,0020 0,2237 (0,0884; 0,3590); 0,0012	n. e.	
Subpopulation del17p, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	40	20 (50,0)	4,333 (1,468; 12,794); 0,0079	47,0	0,961 (0,371; 2,488); 0,9350
Ofatumumab	32	6 (18,8)	2,667 (1,216; 5,846); 0,0072 0,3125 (0,1068; 0,5182); 0,0029	35,9	
PCYC-1112-CA, Thrombozyten					
Gesamtpopulation					
Ibrutinib	195	60 (30,8)	4,14 (2,359; 7,265); < 0,0001	n. e.	3,443 (2,050; 5,781); < 0,0001
Ofatumumab	196	19 (9,7)	3,174 (1,971; 5,111); < 0,0001 0,2108 (0,1339; 0,2876); < 0,0001	n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Gesamtpopulation, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	74	53 (71,6)	9,014 (4,137; 19,640); < 0,0001	7,1	4,789 (2,631; 8,715); < 0,0001
Ofatumumab	64	14 (21,9)	3,274 (2,016; 5,316) < 0,0001 0,4975 (0,3532; 0,6417); < 0,0001	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär					
Ibrutinib	34	12 (35,3)	2,864 (0,796; 10,298); 0,1071	n. e.	2,034 (0,648; 6,384) 0,2238
Ofatumumab	25	4 (16;0)	2,206 (0,806; 6,038); 0,1408 0,1929 (-0,0226; 0,4085); 0,0793	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	13	10 (76,9)	5,000 (0,821; 30,461); 0,0809	7,1	2,108 (0,645; 6,897); 0,2173
Ofatumumab	10	4 (40,0)	1,923 (0,851; 4,346); 0,1023 0,3692 (-0,0111; 0,7496); 0,0571	n. e.	
Subpopulation del17p					
Ibrutinib	63	24 (38,1)	n. b. (3,529; 44,360); < 0,0001	n. e.	9,173 (2,752; 30,573); 0,0003
Ofatumumab	64	3 (4,7)	8,127 (2,577; 25,634); < 0,0001 0,3341 (0,2035; 0,4647); < 0,0001	n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^a zur Baseline					
Ibrutinib	31	22 (71,0)	n. b. (4,955; 132,94); < 0,0001	7,0	12,496 (2,899; 53,864); 0,0007
Ofatumumab	23	2 (8,7)	8,161 (2,130; 31,271); < 0,0001 0,6227 (0,4258; 0,8197); < 0,0001	n. e.	
CLL3001, jegliche Verbesserung					
Gesamtpopulation					
BR + Ibrutinib	289	96 (33,2)	0,859 (0,61; 1,21); 0,3832	n. e.	0,883 (0,67; 1,16); 0,3783
BR + Placebo	289	106 (36,7)	0,906 (0,73; 1,13); 0,4324 -0,0346 (-0,11; 0,04); 0,3827	n. e.	
CLL3001, Hämoglobin					
Gesamtpopulation					
BR + Ibrutinib	289	71 (24,6)	0,897 (0,62; 1,309); 0,5675	n. e.	0,904 (0,66; 1,25); 0,5421
BR + Placebo	289	77 (26,6)	0,922 (0,698; 1,22); 0,6338 -0,0208 (-0,09; 0,05); 0,5673	n. e.	
Gesamtpopulation, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^b zur Baseline					
BR + Ibrutinib	80	49 (61,3)	1,200 (0,66; 2,20); 0,5551	n. e.	1,111 (0,75; 1,64); 0,5958
BR + Placebo	95	54 (56,89)	1,078 (0,84; 1,38); 0,6440 0,0441 (-0,10; 0,19); 0,5540	n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
CLL3001, Thrombozyten					
Gesamtpopulation					
BR + Ibrutinib	289	48 (16,6)	0,760 (0,499; 1,16); 0,2011	n. e.	0,776 (0,53; 1,14); 0,1914
BR + Placebo	289	60 (20,8)	0,800 (0,57; 1,13); 0,2404 -0,0415 (-0,11; 0,02); 0,1997	n. e.	
Gesamtpopulation, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie ^b zur Baseline					
BR + Ibrutinib	75	36 (48,0)	1,112 (0,598; 2,07); 0,7366	n. e.	1,081 (0,69; 1,70); 0,7361
BR + Placebo	86	39 (45,3)	1,058 (0,76; 1,47); 0,7538 0,0265 (-0,13; 0,18); 0,7365	n. e.	
a: ANC zur <i>Baseline</i> ≤ 1,5 x 10⁹/l (Ibrutinib-Arm: n = 41, Ofatumtumab-Arm: n = 38); Hgb zur <i>Baseline</i> ≤ 11 g/dL (Ibrutinib-Arm: n = 89, Ofatumumab-Arm: n = 86); Thr zur <i>Baseline</i> ≤ 100 x 10⁹/l (Ibrutinib-Arm: n = 74, Ofatumumab-Arm: n = 64). b: Hgb zur <i>Baseline</i> ≤ 11 g/dL (BR + Ibrutinib-Arm: n = 80, BR + Placebo-Arm: n = 95); Thr zur <i>Baseline</i> ≤ 100 x 10⁹/l (BR + Ibrutinib-Arm: n = 75, BR + Placebo-Arm: n = 86). c: HR und 95%-Konfidenzintervall beruhen auf einem Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren. Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i>. ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hgb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; n. e.: nicht erreicht; Thr: Thrombozyten; BR: Bendamustin + Rituximab Quelle: [92, 93]					

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren in der Studie PCYC-1112-CA

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Jegliche Transfusion		Wachstumsfaktoren	
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA					
Gesamtpopulation					
Ibrutinib	195	75 (38,5)	1,10 (0,73; 1,66); 0,6475	35 (17,9)	0,88 (0,53; 1,46); 0,6232
Ofatumumab	196	71 (36,2)	1,062 (0,82; 1,379); 0,6476	39 (19,9)	0,90 (0,6; 1,36); 0,6230
			0,0239 (-0,126; 0,0785); 0,6474		0,0318 (-0,0946; 0,158); 0,6223
Quelle: [95]; [80], Table 34					

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren in der Studie CLL3001

Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Jegliche Transfusion		Vollblut		Erythrozyten- konzentrat		Frischplasma		Andere	
		n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert ^a	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert ^a	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert ^a	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert ^a
CLL3001											
Gesamtpopulation											
BR + Ibrutinib	289	67 (23,3)	0,761 (0,52; 1,11); 0,1538	2 (0,7)	0,194 (0,04; 0,9); 0,0355	57 (19,9)	0,701 (0,47; 1,04); 0,0749	5 (1,7)	1,678 (0,4; 7,09); 0,4811	4 (1,4)	0,662 (0,19; 2,37); 0,5263
			0,817 (0,62; 1,08); 0,1825		0,200 (0,04; 0,91); 0,0,66		0,760 (0,56; 1,03); 0,0915		1,667 (0,40; 6,91); 0,7246		0,667 (0,19; 2,34); 0,7517
BR + Placebo	289	82 (28,6)	-0,0523 (-0,12; 0,02); 0,1525	10 (3,5)	-0,0279 (-0,05; -0,01); 0,0190	75 (26,1)	-0,0627 (-0,13; 0,01); 0,0734	3 (1,0)	0,0070 (-0,1; 0,03); 0,4762	6 (2,1)	-0,0070 (-0,028; 0,01); 0,5233

a: Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.
Quelle: [94]

Population 1a:

In der Studie CLL3001 wiesen die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms seltener eine Zytopenie zur *Baseline* auf als Teilnehmer des Placebo-Arms. Hierbei hatten die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms seltener geringe Hämoglobinwerte (27,7 vs. 32,9 %) und seltener eine Thrombozytopenie (26,0 vs. 29,8 %) als Teilnehmer des Placebo-Arms.

Eine anhaltende hämatologische Verbesserung bei Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* trat im Studienverlauf häufiger bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms auf. Hierbei zeigten 61,3 % der Teilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie eine anhaltende Verbesserung des Hämoglobinwerts, während dies für 56,89 % der Teilnehmer des Placebo-Arms der Fall war. Des Weiteren zeigten 48,0 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine anhaltende Verbesserung der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu 45,3 % der Studienteilnehmer, die BR + Placebo erhielten. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-53).

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigten Teilnehmer des BR + Placebo-Arms häufiger eine Verbesserung des Hämoglobinwerts und der Thrombozytenzahlen als Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Population 1b:

In der Studie PCYC-1112-CA wurde sowohl im Ibrutinib-Arm als auch im Ofatumumab-Arm bei einer vergleichbaren Anzahl an Studienteilnehmern Transfusionen von Blutprodukten und die Gabe hämatopoietischer Wachstumsfaktoren im Studienverlauf dokumentiert (Tabelle 4-54). Mehr als ein Drittel der Studienpopulation war demnach während der Studie von einer Bluttransfusion betroffen. Aus diesem Grund ist eine Verlängerung der Zeit ohne Bluttransfusion für einen Teil der CLL-Population von Bedeutung.

Grundlage der Anwendung von Wachstumsfaktoren in der Studie PCYC-1112-CA war die Leitlinienpublikation von Smith, T.J. et al. (2015) [96]. Gemäß der Empfehlung sollen Patienten mit Neutropenie und Fieber mit Wachstumsfaktoren behandelt werden, die ein hohes Risiko für infektionsbedingte Komplikationen haben oder die prädiktive prognostische Faktoren haben, die mit einem schlechten Behandlungsergebnis assoziiert sind. Eine Gabe von Thrombopoietin war in den ersten sechs Monaten nicht erlaubt.

In Tabelle 4-53 sind die Daten zur anhaltenden hämatologischen Verbesserung derjenigen Studienteilnehmer dargestellt, die zur *Baseline* eine Zytopenie aufwiesen. Im Ibrutinib-Arm kam es insgesamt statistisch signifikant häufiger zu einer anhaltenden Verbesserung der ANC-Werte ($p = 0,0047$) und der Thrombozyten-Werte ($p < 0,0001$).

Auch die Hämoglobin-Werte der Studienteilnehmer mit Zytopenie zur *Baseline* verbesserten sich anhaltend, wenn auch nicht statistisch signifikant im Vergleich zu Teilnehmern des Ofatumumab-Arms. Insgesamt zeigten 69,4 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms eine anhaltende Verbesserung der Zytopenie sowie eine Transfusionsunabhängigkeit über ≥ 56 Tage gegenüber 43,1 % der Teilnehmer des Ofatumumab-Arms ($p < 0,0001$) (Tabelle 4-53).

Diese Ergebnisse werden bei Betrachtung der Gesamtpopulation als Sensitivitätsanalyse bestätigt, in der ein größerer Anteil der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine anhaltende hämatologische Verbesserung zeigte als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms.

Bei Studieneintritt wiesen Teilnehmer des Ibrutinib-Arms häufiger eine Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{L}$) auf als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms (38,5 % gegenüber 32,9 %). Bei Betrachtung der Durchschnittswerte zur *Baseline* zeigt sich, dass Ibrutinib-Patienten auch geringere mittlere Ausgangswerte für Thrombozyten zum Studieneinschluss hatten als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms ($63.900/\mu\text{L}$ gegenüber $69.016/\mu\text{L}$). Somit bestand zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für Patienten des Ibrutinib-Arms ein höheres Risiko eine therapiebezogene, transfusionsbedürftige Thrombozytopenie zu erleiden. Dennoch zeigten Teilnehmer des Ibrutinib-Arms mit einer Thrombozytopenie zur *Baseline* häufiger eine anhaltende hämatologische Verbesserung als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms. Somit ist der Effekt häufiger Transfusionsfreiheit im Ibrutinib-Arm nicht durch ein Ungleichgewicht zugunsten der Ibrutinib-Patienten zu erklären, sondern ist als unmittelbarer Behandlungserfolg von Ibrutinib zu verstehen.

Population 2:

Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA mit einer 17p-Deletion wiesen statistisch signifikant häufiger und früher eine anhaltende hämatologische Verbesserung auf, wenn sie Ibrutinib erhielten, als wenn sie Ofatumumab erhalten hatten [OR (95 %-KI): 7,829 (3,432; 17,861); $p < 0,0001$; HR (95 %-KI): 4,812 (2,428; 9,5399); $p < 0,0001$] (Tabelle 4-53). Auch eine anhaltende Verbesserung der ANC-Werte, der Hämoglobin-Werte sowie der Thrombozyten-Werte trat bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie statistisch signifikant häufiger und früher auf als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms. Bei Studienteilnehmern der del17p-Population, die eine Zytopenie zur *Baseline* aufwiesen waren vergleichbare Ergebnisse zu beobachten. Die Häufigkeit der Anwendung von Transfusionen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-54).

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - FACIT-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 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACIT-Fatigue

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 4 Wo. bis Wo. 24; anschließend alle 12 Wo. bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung <u>FACIT-Fatigue:</u> 13 Items zur Erhebung von Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue 5-Punkte Skala (Null: überhaupt nicht; Vier: sehr stark). Höhere Punktwerte entsprechen einem schlechteren Gesundheitsstaus. <u>Mittelwertdifferenzen:</u> - Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g <u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u> - Verbesserung/Verschlechterung ≥ 3. 4 oder 6 Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment - Verteilungskurven für Verbesserung/ Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur <i>Baseline</i>
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der <i>Follow-up</i>-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen. <u>FACIT-Fatigue:</u> 13 Items zur Erhebung von Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue 5-Punkte Skala (Null: überhaupt nicht; Vier: sehr stark). Höhere Punktwerte entsprechen einem schlechteren Gesundheitsstaus. <u>Mittelwertdifferenzen:</u> - Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g <u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u> - Verbesserung/Verschlechterung ≥ 3. 4 oder 6 Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment - Verteilungskurven für Verbesserung/ Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 im Vergleich zur <i>Baseline</i>
FACIT: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; Wo.: Woche Quelle: [42], [61]	

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur Lebensqualität somit unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes FACIT-Fatigue ist in Tabelle 4-58 dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass auch hier die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund wurden diese Teilnehmer zur Berechnung der *Compliance*-Raten aus der ITT-Population herausgerechnet.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und somit eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACIT-Fatigue* ist aus diesen Gründen als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL3001

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes FACIT-Fatigue ist in Tabelle 4-58 dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass auch hier die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund wurden diese Teilnehmer zur Berechnung der *Compliance*-Raten aus der ITT-Population herausgerechnet.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACIT-Fatigue* als niedrig anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACIT-Fatigue für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: *Compliance* bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung (FACIT-Fatigue)

Wo- che	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)			Compliance ITT-Population ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
PCYC-1112-CA							
Base- line	Ibrutinib	195	165 (84,6)	30 (15,4)	195	165 (84,6)	30 (15,4)
	Ofatumumab	191	152 (79,6)	39 (20,4)	191	152 (79,6)	39 (20,4)
4	Ibrutinib	194	131 (67,5)	63 (32,5)	194	131 (67,5)	63 (32,5)
	Ofatumumab	183	114 (62,3)	69 (37,7)	191	114 (59,7)	77 (40,3)
8	Ibrutinib	193	141 (73,1)	52 (26,9)	193	141 (73,1)	52 (26,9)
	Ofatumumab	171	118 (69,0)	53 (31,0)	187	118 (63,1)	69 (36,9)
12	Ibrutinib	186	132 (71,0)	54 (29,0)	191	132 (69,1)	59 (30,9)
	Ofatumumab	164	111 (67,7)	53 (32,3)	185	111 (60,0)	75 (40,0)
16	Ibrutinib	181	128 (70,7)	53 (29,3)	190	128 (67,4)	62 (32,6)
	Ofatumumab	143	108 (75,5)	35 (24,5)	177	108 (61,0)	69 (39,0)
20	Ibrutinib	180	124 (68,9)	56 (31,1)	187	124 (66,3)	63 (33,7)
	Ofatumumab	137	91 (66,4)	46 (33,6)	174	91 (52,3)	83 (47,7)
24	Ibrutinib	180	129 (71,7)	51 (28,3)	186	129 (69,4)	57 (30,6)
	Ofatumumab	134	100 (74,6)	34 (25,4)	170	100 (58,8)	70 (41,2)
36	Ibrutinib	124	84 (67,7)	40 (32,3)	181	84 (46,4)	97 (53,6)
	Ofatumumab	84	3 (3,6)	81 (96,4)	160	3 (1,9)	157 (98,1)
48	Ibrutinib	42	28 (66,7)	14 (33,3)	180	28 (15,6)	152 (84,4)
	Ofatumumab	20	0 (0,0)	20 (100,0)	159	0 (0,0)	159 (100,0)
60	Ibrutinib	9	7 (77,8)	2 (22,2)	179	7 (3,9)	172 (96,1)
	Ofatumumab	2	0 (0,0)	2 (100,0)	159	0 (0,0)	159 (100,0)

Wo- che	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)			Compliance ITT-Population ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
CLL3001							
Base- line	BR + Ibrutinib	289	278 (96,2)	11 (3,8)	289	277 (95,8)	12 (4,2)
	BR + Placebo	289	279 (96,5)	10 (3,5)	289	276 (95,5)	13 (4,5)
10	BR + Ibrutinib	234	219 (93,6)	15 (6,4)	284	197 (69,4)	87 (30,6)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)	286	217 (75,9)	69 (24,1)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)	282	162 (57,4)	120 (42,6)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)	283	203 (71,7)	80 (28,3)
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)	281	96 (34,2)	185 (65,8)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)	281	153 (54,4)	128 (45,6)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)	280	51 (18,2)	229 (81,8)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)	279	109 (39,1)	170 (60,9)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)	277	26 (9,4)	251 (90,6)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)	277	59 (21,3)	218 (78,7)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)	276	10 (3,6)	266 (96,4)
	BR + Placebo	12	10 (83,3)	2 (16,7)	275	26 (9,5)	249 (90,5)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	275	2 (0,7)	273 (99,3)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	272	4 (1,5)	268 (98,5)
a: Die <i>Compliance</i> -Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer Quelle: [80] Appendix 9.5, Table 8, 9, 10, [39] Table TPRO01D, [142-143]							

Population 1a:

In der Studie CLL3001 betrug die *Compliance*-Rate für den FACIT-Fatigue-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, mit Ausnahme von Zyklus 19 (BR + Placebo: *Compliance*-Rate 89,5 %) bis zum Zyklus 22 durchgehend in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Es waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum zehnten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 40 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des FACIT-Fatigue-Fragebogens von 70 % beobachtet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Teilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

Population 1b, Population 2:

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis Woche 24 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 16 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des FACIT-Fatigue-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden, mit Ausnahme der Woche vier (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 59,7 %). Es ist zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PCYC-1112-CA und CLL3001)

FACIT-Fatigue	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW, (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean, (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
PCYC-1112-CA						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	37,696 (11,16)	3,383 0,535	0,434 (-1,035; 1,903); 0,5616	0,060 (-0,157; 0,278)
Ofatumumab	195	157	37,452 (10,49)	2,949 0,596		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	35,472 (10,07)	4,785 0,943	0,409 (-2,457; 3,275); 0,7775	0,055 (-0,329; 0,440)
Ofatumumab	64	51	35,745 (11,55)	4,376 1,120		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	38,367 (10,42)	4,111 1,209	-0,842 (-4,880; 3,197); 0,6766	-0,124 (-0,732; 0,483)
Ofatumumab	25	16	38,438 (9,75)	4,953 1,784		

FACIT-Fatigue	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW, (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean, (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
PCI-32756CLL3001						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	263	38,532 (9,85)	1,943 0,457	-0,645 (-1,712; 0,423); 0,2361	-0,086 (-0,257; 0,084)
BR + Placebo	289	264	39,348 (9,16)	2,588 0,462		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g LS Mean: <i>least square mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung Quelle: [97], [98]						

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch den FACIT-Fatigue-Fragebogen war in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es wurden keine statistisch signifikanten Differenzen beobachtet. In der Studie PCYC-1112-CA war dies in der Gesamtpopulation, den doppelt refraktären Studienteilnehmern und der Subpopulation mit del17p konsistent.

Minimal Clinically Important DifferencesTabelle 4-60: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (FACIT-Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, FACIT-Fatigue, MCID 3 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	110 (56,4)	1,762 (1,180; 2,630); 0,0056	8	1,253 (0,902; 1,742); 0,1786	73 (37,4)	1,496 (0,979; 2,287); 0,0629	36	1,065 (0,728; 1,558); 0,7453
Ofatumumab	196	83 (42,3)	1,332 (1,086; 1,635); 0,0063 0,141 (0,043; 0,239); 0,0050	8		56 (28,6)	1,310 (0,984; 1,744); 0,0680 0,089 (-0,004; 0,182); 0,0612	n. e.	
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	35 (55,6)	1,509 (0,750; 3,036); 0,2492	8	0,753 (0,415; 1,364); 0,3489	17 (27,0)	1,320 (0,585; 2,975); 0,5034	n. e.	0,950 (0,438; 2,061); 0,8967
Ofatumumab	64	29 (45,3)	1,226 (0,866; 1,737); 0,2888 0,102 (-0,071; 0,275); 0,2459	8		14 (21,9)	1,234; (0,666; 2,284); 0,5407 0,051 (-0,098; 0,20); 0,5022	n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	21 (61,8)	2,423 (0,841; 6,978); 0,1010	8,0	0,882 (0,355; 2,191); 0,7867	19 (55,9)	4,011 (1,282; 12,548); 0,0170	12	1,339 (0,487; 3,677); 0,5714
Ofatumumab	25	10 (40,0)	1,544 (0,893; 2,671); 0,1194 0,218 (-0,0345; 0,4698); 0,0906	5,0		6 (24,0)	2,328 (1,090; 4,973); 0,0180 0,319 (0,0824; 0,5552); 0,0082	20	
PCYC-1112-CA, FACIT-Fatigue, MCID 4 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	103 (52,8)	1,806 (1,208; 2,701); 0,0040	12	1,294 (0,926; 1,808); 0,1315	67 (34,4)	1,376 (0,895; 2,118); 0,1460	60	0,955 (0,647; 1,410) 0,8178
Ofatumumab	196	75 (38,3)	1,380 (1,106; 1,723); 0,0045 0,146 (0,048; 0,243); 0,0035	16		54 (27,6)	1,247 (0,925; 1,681); 0,1560 0,068 (-0,023; 0,1595); 0,1443	n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	35 (55,6)	2,083 (1,025; 4,234); 0,0425	10	1,005 (0,551; 1,836); 0,9859	15 (23,8)	1,226 (0,529; 2,842); 0,6349	n. e.	0,846 (0,381; 1,882); 0,6826
Ofatumumab	64	24 (37,5)	1,481 (1,007; 2,179); 0,0509 0,181 (0,0099; 0,351); 0,0381	8		13 (20,3)	1,172 (0,608; 2,259); 0,6733 0,035 (-0,109; 0,179); 0,6344	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	20 (58,8)	2,540 (0,876; 7,364); 0,0862	8,0	1,133 (0,458; 2,799); 0,7871	17 (50,0)	3,167 (1,015; 9,879); 0,0471	36	1,100 (0,395; 3,067); 0,8553
Ofatumumab	25	9 (36,0)	1,634 (0,903; 2,958); 0,1154 0,228 (-0,0223; 0,4788); 0,0742	16		6 (24,0)	2,083 (0,960; 4,519); 0,0598 0,260 (0,0228; 0,4972); 0,0317	20	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, FACIT-Fatigue, MCID 6 Punkte									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	195	78 (40,0)	1,407 (0,930; 2,131) 0,1062	20	1,071 (0,748; 1,533) 0,7067	55 (28,2)	1,357 (0,858; 2,146) 0,191	n. e.	0,971 (0,637; 1,480) 0,890
Ofatumumab	196	63 (32,1)	1,244 (0,953; 1,624) 0,1148 0,079 (-0,163; 0,174) 0,1046	24		44 (22,4)	1,256 (0,891; 1,771) 0,2024 0,058 (-0,029; 0,144) 0,1897	n. e.	
Subpopulation del17p									
Ibrutinib	63	27 (42,9)	1,620 (0,798; 3,413); 0,1769	16	0,967 (0,512; 1,825); 0,9176	13 (20,6)	1,253 (0,514; 3,054); 0,6202	n. e.	0,952 (0,412; 2,198); 0,9077
Ofatumumab	64	20 (31,3)	1,371 (0,864; 2,177); 0,201 0,116 (-0,051; 0,283); 0,1727	12		11 (17,2)	1,201 (0,582; 2,476); 0,6563 0,034 (-0,102; 0,171); 0,6196	n. e.	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation doppelt refraktär									
Ibrutinib	34	17 (50,0)	1,778 (0,617; 5,120); 0,2864	16	0,780 (0,315; 1,931); 0,5907	13 (38,2)	3,250 (0,910; 11,613); 0,0697	48	1,557 (0,482; 5,034); 0,4595
Ofatumumab	25	9 (36,0)	1,389 (0,746; 2,585); 0,3045 0,140 (-0,1123; 0,3923); 0,2768	16		4 (16,0)	2,390 (0,884; 6,461); 0,0838 0,222 (0,0048; 0,4399); 0,0452	n. e.	
CLL3001, FACIT-Fatigue, MCID 3 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	173 (59,9)	0,851 (0,608; 1,191); 0,3466	6,5	0,853 ^a (0,693; 1,050); 0,1252 ^b	154 (53,3)	1,197 (0,864; 1,695); 0,2799	11,8	1,180 ^a (0,938; 1,483); 0,1529 ^b
BR + Placebo	289	184 (63,7)	0,940 (0,827; 1,069); 0,3921 -0,038 (-0,1172; 0,0411); 0,3461	4,6		141 (48,8)	1,092 (0,931; 1,282); 0,3180 0,045 (-0,364; 0,1264); 0,2789	15,4	

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
CLL3001, FACIT-Fatigue, MCID 4 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	159 (55,0)	0,906 (0,652; 1,259); 0,5574	9,3	0,887 (0,713; 1,102); 0,2789	142 (49,1)	1,267 (0,913; 1,759); 0,1563	19,7	1,219 (0,958; 1,551); 0,1066
BR + Placebo	289	166 (57,4)	0,958 (0,829; 1,106); 0,6150 -0,024 (-0,1051; 0,0566); 0,5572	5,2		125 (43,3)	1,136 (0,952; 1,355); 0,1819 0,059 (-0,0223; 0,140); 0,1544	n. e.	
CLL3001, FACIT-Fatigue, MCID 6 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	133 (46,0)	0,824 (0,594; 1,142); 0,2445	n. e.	0,838 (0,663; 1,060); 0,1403	113 (39,1)	1,353 (0,962; 1,904); 0,0828	n. e.	1,292 (0,982; 1,701); 0,0671
BR + Placebo	289	147 (50,9)	0,905 (0,764; 1,071); 0,2792 -0,048 (-0,1298; 0,0329); 0,2434	13,0		93 (32,2)	1,215 (0,974; 1,515); 0,0988 0,069 (-0,0087; 0,1471); 0,0816	n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (ITT- Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
a: Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> .									
b: Basiert auf Kaplan-Meier Schätzung. Der Median für die Studie CLL3001 ist in Monaten angegeben.									
c: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den jeweiligen Randomisierungsfaktoren.									
HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinical Important Difference</i> ; n. e.: nicht erreicht; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>									
Quelle: [99, 100], [39] Tabelle TPRO018A, TPRO015A									

Population 1a:

In der Studie CLL3001 sind die Ergebnisse des FACIT-Fatigue für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Population 1b:

Bei einer MCID von drei Punkten zeigten in der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA 56,4 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 42,3 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung des FACIT-Fatigue. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 1,762 (1,180; 2,630); $p = 0,0056$].

In der Subpopulation der doppeltrefraktären Patienten hatten Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe statistisch häufiger eine Verschlechterung des FACIT-Fatigue. Bei 55,9 % der Teilnehmer die mit Ibrutinib behandelt wurde verschlechterten sich die Werte. In der Kontroll-Gruppe wurde dies bei 24,0 % der Teilnehmer dokumentiert [OR (95 %-KI): 4,011 (1,282; 12,58); $p = 0,0170$].

Die Ergebnisse mit einer MCID von vier Punkten waren mit den oben beschriebenen Ergebnissen der MCID von drei Punkten vergleichbar.

Unter Berücksichtigung einer MCID von sechs Punkten wurden zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare Werte dokumentiert. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Population 2:

Unter Berücksichtigung einer MCID von vier Punkten zeigte sich, dass mehr Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine Verbesserung des FACIT-Fatigue hatten (55,6 %), als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms (37,5 %) [OR (95 %-KI): 2,083 (1,025; 4,234); $p = 0,0425$]. Dieser Effekt zugunsten von Ibrutinib war statistisch signifikant.

Bei einer MCID mit sechs Punkten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand E-ORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 4 Wo. bis Wo. 24; anschließend alle 12 Wo. bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung. <u>EORTC QLQ-C30:</u> • fünf funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • eine globale Skala (allgemeiner Gesundheitszustand) • Bewertungsskala von Null bis 100. <u>Mittelwertdifferenzen:</u> • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion <u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u> • Verbesserung/Verschlechterung $\geq 10, 15$ oder 20 Punkte zu jedem <i>post-Baseline Assessment</i>
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der <i>Follow-up</i>-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen, nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen. <u>EORTC QLQ-C30:</u> • fünf funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • eine globale Skala (allgemeiner Gesundheitszustand) • Bewertungsskala von Null bis 100. <u>Mittelwertdifferenzen:</u> • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g • MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion <u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u> • Verbesserung/Verschlechterung $\geq 10, 15$ oder 20 Punkte zu jedem <i>post-Baseline Assessment</i>
EORTC: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Differences</i> (minimale klinisch relevante Veränderung); Wo: Wochen Quelle: [61] [42]	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur Lebensqualität somit unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 4-63 dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass auch hier die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund wurden diese Teilnehmer zur Berechnung der *Compliance*-Raten aus der ITT-Population herausgerechnet.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und somit eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ Funktionsskalen* ist aus diesen Gründen als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL3001

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 4-63 dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass auch hier die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund wurden diese Teilnehmer zur Berechnung der *Compliance*-Raten aus der ITT-Population herausgerechnet.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* als niedrig anzusehen ist.

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

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Funktionsskalen zur *Baseline* und zum Zeitpunkt des Erreichens der *Compliance*-Rate dargestellt. Zudem die Anteile der Teilnehmer mit einer Verschlechterung oder Verbesserung um zehn, 15 und 20 Punkte relativ zur *Baseline* sowie die mediane Dauer bis zum Erreichen einer Verbesserung oder Verschlechterung um zehn, 15 oder 20 Punkte ab *Baseline*.

Tabelle 4-63: *Compliance* für den EORTC QLQ-C30

Woche/ Zyklus ^a	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^b n (%)			Compliance ITT-Population ^c n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
PCYC-1112-CA							
Baseline	Ibrutinib	195	166 (85,1)	29 (14,9)	195	166 (85,1)	29 (14,9)
	Ofatumumab	191	149 (78,0)	42 (22,0)	191	149 (78,0)	42 (22,0)
4	Ibrutinib	194	130 (67,0)	64 (33,0)	194	130 (67,0)	64 (33,0)
	Ofatumumab	183	115 (62,8)	68 (37,2)	191	115 (60,2)	76 (39,8)
8	Ibrutinib	193	143 (74,1)	50 (25,9)	193	143 (74,1)	50 (25,9)
	Ofatumumab	171	122 (71,3)	49 (28,7)	187	122 (65,2)	65 (34,8)
12	Ibrutinib	186	135 (72,6)	51 (27,4)	191	135 (70,7)	56 (29,3)
	Ofatumumab	164	115 (70,1)	49 (29,9)	185	115 (62,2)	70 (37,8)
16	Ibrutinib	181	129 (71,3)	52 (28,7)	190	129 (67,9)	61 (32,1)
	Ofatumumab	143	113 (79,0)	30 (21,0)	177	113 (63,8)	64 (36,2)
20	Ibrutinib	180	127 (70,6)	53 (29,4)	187	127 (67,9)	60 (32,1)
	Ofatumumab	137	94 (68,6)	43 (31,4)	174	94 (54,0)	80 (46,0)
24	Ibrutinib	180	131 (72,8)	49 (27,2)	186	131 (70,4)	55 (29,6)
	Ofatumumab	134	105 (78,4)	29 (21,6)	170	105 (61,8)	65 (38,2)
36	Ibrutinib	124	85 (68,5)	39 (31,5)	181	85 (47,0)	96 (53,0)
	Ofatumumab	84	55 (65,5)	29 (34,5)	160	55 (34,4)	105 (65,6)
48	Ibrutinib	42	28 (66,7)	14 (33,3)	180	28 (15,6)	152 (84,4)
	Ofatumumab	20	9 (45,0)	11 (55,0)	159	9 (5,7)	150 (94,3)

Woche/ Zyklus ^a	Studienarm	<i>Compliance</i> Population unter Behandlung ^b n (%)			<i>Compliance</i> ITT-Population ^c n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
60	Ibrutinib	9	7 (77,8)	2 (22,2)	179	7 (3,9)	172 (96,1)
	Ofatumumab	2	1 (50,0)	1 (50,0)	159	1 (0,6)	158 (99,4)
CLL3001							
Baseline	BR + Ibrutinib	289	276 (95,5)	13 (4,5)	289	277 (95,8)	12 (4,2)
	BR + Placebo	289	277 (95,8)	12 (4,2)	289	276 (95,5)	13 (4,5)
3	BR + Ibrutinib	273	260 (95,2)	13 (4,8)	286	255 (89,2)	31 (10,8)
	BR + Placebo	267	255 (95,5)	12 (4,5)	289	260 (90,0)	29 (10,0)
5	BR + Ibrutinib	259	243 (93,8)	16 (6,2)	286	241 (84,3)	45 (15,7)
	BR + Placebo	251	241 (96,0)	10 (4,0)	287	243 (84,7)	44 (15,3)
7	BR + Ibrutinib	247	222 (89,9)	25 (10,1)	285	223 (78,2)	62 (21,8)
	BR + Placebo	241	223 (92,5)	18 (7,5)	287	222 (77,4)	65 (22,6)
10	BR + Ibrutinib	234	217 (92,7)	17 (7,3)	284	197 (69,4)	87 (30,6)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)	286	217 (75,9)	69 (24,1)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)	282	162 (57,4)	120 (42,6)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)	283	203 (71,7)	80 (28,3)
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)	281	96 (34,2)	185 (65,8)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)	281	153 (54,4)	128 (45,6)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)	280	51 (18,2)	229 (81,8)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)	279	109 (39,1)	170 (60,9)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)	277	26 (9,4)	251 (90,6)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)	277	59 (21,3)	218 (78,7)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)	276	10 (3,6)	266 (96,4)
	BR + Placebo	12	10 (83,3)	2 (16,7)	275	26 (9,5)	249 (90,5)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	275	2 (0,7)	273 (99,3)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	272	4 (1,5)	268 (98,5)
a: PCYC-1112-CA: Angabe in Wochen; CLL3001: Angabe in Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) b: Die <i>Compliance</i> -Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. c: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer Quelle: [80] Appendix 9.5, Table 8, 9, 10, [39] Table TPRO01A; [142-143]							

Population 1a:

In der Studie CLL3001 betrug die *Compliance*-Rate, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 28 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

Population 1b, Population 2:

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis Woche 36 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden, mit Ausnahme der Woche 20 (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 54,0 %). Es ist zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Der QLQ-C30 Fragebogen besteht aus fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, einem Status des allgemeinen Gesundheitszustandes, einer Lebensqualitätskala und sechs Single-Items. Alle Skalen haben einen Wertebereich von 0 bis 100. Ein hoher Wert repräsentiert eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Wert bei der Symptomskala eine hohe Symptomproblematik anzeigt [101].

Tabelle 4-64: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PCYC-112-CA)

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
allgemeiner Gesundheitszustand						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	65,377 (23,12)	6,829 1,123	0,444 (-2,633; 3,521) 0,7766	0,029 (-0,187; 0,246)
Ofatumumab	196	160	65,208 (20,97)	6,385 1,244		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	59,748 (21,79)	11,145 2,084	0,369 (-5,952; 6,691) 0,9079	0,022 (-0,358; 0,403)
Ofatumumab	64	53	64,308 (21,14)	10,776 2,437		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	57,500 (22,03)	8,372 2,299	0,693 (-7,137; 8,522) 0,8598	0,053 (-0,554; 0,660)
Ofatumumab	25	16	58,854 (21,19)	7,680 3,513		
Rollenfunktion						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	73,313 (27,00)	2,466 1,413	-1,149 (-5,041; 2,744) 0,5620	-0,060 (-0,277; 0,156)
Ofatumumab	196	160	72,813 (28,33)	3,615 1,577		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	67,925 (26,92)	4,114 2,572	-3,039 (-10,84; 4,760) 0,4410	-0,149 (-0,530; 0,232)
Ofatumumab	64	53	71,698 (28,79)	7,153 3,021		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	73,333 (28,23)	6,099 3,129	2,266 (-8,427; 12,959) 0,6719	0,128 (-0,479; 0,736)
Ofatumumab	25	30	67,708 (19,69)	3,833 4,709		
emotionales Befinden						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	81,796 (19,81)	3,588 1,068	1,260 (-1,664; 4,183) 0,3972	0,088 (-0,129; 0,304)
Ofatumumab	196	160	79,826 (19,43)	2,328 1,179		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	74,528 (23,93)	4,948 2,257	0,981 (-5,765; 7,728) 0,7731	0,056 (-0,325; 0,437)
Ofatumumab	64	53	77,201 (21,51)	3,966 2,582		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	81,667 (16,44)	0,229 2,510	-6,797 (-15,07; 1,473) 0,1047	-0,487 (-1,102; 0,128)
Ofatumumab	25	16	86,979 (12,54)	7,026 3,636		
physische Funktion						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	79,444 (18,48)	3,273 0,913	1,043 (-1,465; 3,551) 0,4138	0,085 (-0,132; 0,302)
Ofatumumab	196	160	79,500 (21,04)	2,230 1,009		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	77,610 (17,45)	4,314 1,687	0,999 (-4,077; 6,074) 0,6967	0,075 (-0,306; 0,456)
Ofatumumab	64	53	77,358 (21,70)	3,316 1,959		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	82,000 (14,24)	3,678 2,422	5,997 (-2,111; 14,106) 0,1438	0,443 (-0,171; 1,056)
Ofatumumab	25	16	72,500 (20,35)	-2,319 3,572		
kognitive Funktion						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	83,433 (20,02)	0,702 0,867	2,778 (0,388; 5,167) 0,0228	0,237 (0,020; 0,455)
Ofatumumab	196	160	82,917 (19,60)	-2,076 0,964		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	80,189 (23,13)	0,998 1,443	1,481 (-2,950; 5,912) 0,5088	0,129 (-0,252; 0,510)
Ofatumumab	64	53	83,019 (17,14)	-0,483 1,709		
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	82,222 (16,91)	0,885 1,896	-1,793 (-8,196; 4,610) 0,5775	-0,168 (-0,775; 0,440)
Ofatumumab	25	16	85,417 (14,75)	2,678 2,855		
soziale Funktion						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	168	79,067 (25,54)	6,361 1,242	1,492 (-1,928; 4,912) 0,3914	0,089 (-0,128; 0,305)
Ofatumumab	196	160	73,021 (27,34)	4,869 1,386		
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	53	74,843 (26,48)	9,880 2,235	2,585 (-4,181; 9,352) 0,4499	0,146 (-0,235; 0,527)
Ofatumumab	64	53	70,440 (28,62)	7,295 2,624		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	30	76,111 (26,51)	7,065 2,723	1,984 (-7,620; 11,589) 0,6802	0,128 (-0,479; 0,735)
Ofatmumab	25	16	62,500 (22,36)	5,081 4,196		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g LS Mean: <i>least square mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung Quelle: [80] Appendix 9.5, Table 11, [102]						

Bezogen auf die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie PCYC-112-CA bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für den allgemeinen Gesundheitszustand und für alle Funktionsskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert. Dies wurde konsistent sowohl in der Gesamtpopulation, als auch bei den doppelt refraktären Studienteilnehmer und der Subpopulation mit del17p beobachtet.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL3001)

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
allgemeiner Gesundheitszustand						
BR + Ibrutinib	289	253	65,679 (19,80)	5,736 1,064	0,022 (-2,358; 2,402) 0,9856	0,001 (-0,173; 0,176)
BR + Placebo	289	253	64,196 (19,95)	5,714 1,086		
Rollenfunktion						
BR + Ibrutinib	289	254	81,102 (23,60)	3,250 1,232	0,995 (-1,809; 3,799) 0,4859	0,050 (-0,124; 0,224)
BR + Placebo	289	255	78,431 (25,93)	2,255 1,254		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (± STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI);
emotionales Befinden						
BR + Ibrutinib	289	254	80,774 (19,15)	3,936 1,017	-0,570 (-2,908; 1,768) 0,6322	-0,035 (-0,209; 0,139)
BR + Placebo	289	254	82,054 (19,71)	4,506 1,033		
physische Funktion						
BR + Ibrutinib	289	254	82,402 (17,65)	3,169 0,921	0,779 (-1,391; 2,950) 0,4807	0,053 (-0,121; 0,227)
BR + Placebo	289	254	80,965 (19,24)	2,390 0,932		
kognitive Funktion						
BR + Ibrutinib	289	254	84,908 (19,26)	-1,986 0,947	-2,308 (-4,474; -0,142) 0,0368	-0,152 (-0,326; 0,022)
BR + Placebo	289	254	86,417 (17,48)	0,322 0,962		
soziale Funktion						
BR + Ibrutinib	289	254	84,383 (20,18)	3,314 1,108	0,578 (-1,895; 3,051) 0,6463	0,032 (-0,142; 0,206)
BR + Placebo	289	254	84,186 (21,94)	2,736 1,132		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges' g LS Mean: <i>least square mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung Quelle: [103]						

In der Studie CLL3001 war die Lebensqualität zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Bezogen auf den EORTC-QLQ-C30 wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand und noch für sämtliche Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Interventions-Gruppe und der Kontroll-Gruppe dokumentiert.

Minimal Clinically Important DifferencesTabelle 4-66: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, EORTC QLQ-C30, MCID 10 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesund- heits- zustand	Ibrutinib	195	90 (46,2)	1,353 (0,905; 2,024); 0,1404	16	1,026 (0,733; 1,435); 0,8819	60 (30,8)	1,231 (0,793; 1,910); 0,3543	60	0,914 (0,620; 1,348); 0,6512
	Ofatumumab	196	76 (38,8)	1,190 (0,944; 1,501); 0,1526 0,074 (-0,023; 0,172); 0,1389	16		52 (26,5)	1,160 (0,847; 1,588); 0,3724 0,042 (-0,047; 0,132); 0,3535	36	
Rollen- funktion	Ibrutinib	195	69 (35,4)	1,008 (0,666; 1,526); 0,9702	48	0,777 (0,540; 1,118); 0,1744	81 (41,5)	2,131 (1,385; 3,279); 0,0006	24,0	1,518 (1,042; 2,211); 0,0298
	Ofatumumab	196	69 (35,2)	1,005 (0,769; 1,315); 1,0 0,002 (-0,093; 0,097); 0,9702	16		49 (25,0)	1,662 (1,238; 2,230); 0,0005854 0,165 (0,073; 0,257); 0,0004	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	Ibrutinib	195	67 (34,4)	1,309 (0,853; 2,008); 0,2183	60	0,977 (0,667; 1,433); 0,9071	45 (23,1)	1,208 (0,754; 1,959); 0,4445	n. e.	0,919 (0,591; 1,431); 0,7098
	Ofatumumab	196	56 (28,6)	1,203 (0,896; 1,614); 0,2321 0,058 (-0,034; 0,1498); 0,2170	n. e.		39 (19,9)	1,160 (0,793; 1,696); 0,4622 0,032 (-0,049; 0,113); 0,4438	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	195	69 (35,4)	1,369 (0,893; 2,098); 0,1492	n. e.	1,134 (0,779; 1,651); 0,5110	52 (26,7)	1,220 (0,770; 1,933); 0,3964	60	0,952 (0,628; 1,444); 0,8181
	Ofatumumab	196	56 (28,6)	1,238 (0,925; 1,658); 0,1596 0,068 (-0,024; 0,160); 0,1476	n. e.		45 (23,0)	1,161 (0,821; 1,642); 0,4143 0,037 (-0,049; 0,123); 0,3957	n. e.	
kognitive Funktion	Ibrutinib	195	62 (31,8)	1,938 (1,217; 3,086); 0,0053	n. e.	1,516 (0,989; 2,323); 0,0564	65 (33,3)	0,90 (0,593; 1,366); 0,6206	n. e.	0,655 (0,457; 0,939); 0,0212
	Ofatumumab	196	38 (19,4)	1,640 (1,154; 2,331); 0,0054 0,124 (0,038; 0,2097); 0,0045	n. e.		70 (35,7)	0,933 (0,710; 1,227); 0,6708 -0,024 (-0,118; 0,070); 0,6204	16	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
soziale Funktion	Ibrutinib	195	82 (42,1)	1,462 (0,969; 2,207); 0,0701	16	1,141 (0,798; 1,633); 0,470	66 (33,8)	1,577 (1,016; 2,450); 0,0425	48	1,148 (0,775; 1,701); 0,4901
	Ofatumumab	196	65 (33,2)	1,268 (0,979; 1,641); 0,0764 0,089 (-0,007; 0,185); 0,0685	24		48 (24,5)	1,382 (1,009; 1,893); 0,0456 0,094 (0,004; 0,183); 0,0408	n. e.	
Subpopulation del17p										
allgemeiner Gesundheitszustand	Ibrutinib	63	31 (49,2)	1,328 (0,659; 2,673); 0,4276	8	0,812 (0,447; 1,474); 0,4943	17 (27,0)	1,780 (0,757; 4,187); 0,1861	n. e.	1,233 (0,560; 2,174); 0,6033
	Ofatumumab	64	27 (42,2)	1,166 (0,797; 1,707); 0,4783 0,07 (-0,1027; 0,243); 0,4261	8		11 (17,2)	1,570 (0,80; 3,08); 0,2048 0,098 (-0,045; 0,2413); 0,1805	n. e.	
Rollenfunktion	Ibrutinib	63	22 (34,9)	0,957 (0,462; 1,980); 0,9047	48	0,544 (0,283; 1,047); 0,0685	24 (38,1)	3,323 (1,428; 7,735); 0,0053	24	2,23 (1,036; 4,80); 0,0404
	Ofatumumab	64	23 (35,9)	0,972 (0,607; 1,554); 1,0 -0,010 (-0,177; 0,156); 0,9046	8		10 (15,6)	2,438 (1,272; 4,673); 0,0051 0,225 (0,075; 0,374); 0,0032	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	Ibrutinib	63	20 (31,7)	1,189 (0,556; 2,543); 0,6561 1,129 (0,662; 1,924); 0,7012	60	0,746 (0,375; 1,484); 0,4038	16 (25,4)	1,216 (0,535; 2,762); 0,6406 1,161 (0,620; 2,174); 0,6803	n. e.	0,835 (0,393; 1,772); 0,6386
	Ofatumumab	64	18 (28,1)	0,036 (-0,123; 0,1954); 0,6558	20		14 (21,9)	0,035 (-0,113; 0,183); 0,6402	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	63	22 (34,9)	1,271 (0,603; 2,678); 0,5286 1,176 (0,709; 1,951); 0,5725	16	0,894 (0,462; 1,729); 0,7392	14 (22,2)	0,933 (0,407; 2,138); 0,8704 0,948 (0,50; 1,798); 1,0	n. e.	0,679 (0,316; 1,459); 0,3207
	Ofatumumab	64	19 (29,7)	0,052 (-0,110; 0,215); 0,5278	16		15 (23,4)	-0,012 (-0,1581; 0,1338); 0,8704	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
kognitive Funktion	Ibrutinib	63	21 (33,3)	2,409 (1,046; 5,549); 0,0389	20	1,584 (0,731; 3,430); 0,2436	21 (33,3)	0,955 (0,485; 1,991); 0,9013	24	0,606 (0,317; 1,159); 0,1303
	Ofatumumab	64	11 (17,2)	1,939 (1,021; 3,682); 0,0424 0,161 (0,013; 0,310); 0,0333	n. e.		22 (34,4)	0,970 (0,596; 1,577); 1,0 -0,01 (-0,175; 0,154); 0,9013	12	
soziale Funktion	Ibrutinib	63	63 (46,0)	1,746 (0,851; 3,586); 0,1288	12	1,235 (0,660; 2,312); 0,5085	17 (27,0)	1,601 (0,692; 3,705); 0,2712	n. e.	1,068 (0,485; 2,349); 0,8707
	Ofatumumab	64	21 (32,8)	1,403 (0,903; 2,180); 0,1483 0,132 (-0,036; 0,301); 0,1241	12		12 (18,8)	1,439 (0,750; 2,762); 0,2968 0,082 (-0,063; 0,228); 0,2672	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation doppelt refraktär										
allgemeiner Gesundheits- zustand	Ibrutinib	34	22 (64,7)	2,750 (0,948, 7,980); 0,0627	8,0	1,003 (0,427; 2,357); 0,9947	13 (38,2)	2,476 (0,746, 8,217); 0,1385	48	1,015 (0,334; 3,083); 0,9791
	Ofatumumab	25	10 (40,0)	1,618 (0,942; 2,777); 0,0705 0,247 (-0,0033; 0,4974); 0,0531	10		5 (20,0)	1,912 (0,783; 4,669); 0,1615 0,182 (-0,0441; 0,4088); 0,1145	n. e.	
Rollen- funktion	Ibrutinib	34	14 (41,2)	1,050 (0,367, 3,006); 0,9276	24	0,442 (0,172; 1,132); 0,0887	17 (50,0)	3,167 (1,015, 9,879); 0,0471	24	1,139 (0,416; 3,116); 0,7995
	Ofatumumab	25	10 (40,0)	1,029 (0,550; 1,925); 1,0000 0,012 (-0,2417; 0,2652); 0,9275	8,0		6 (24,0)	2,083 (0,960; 4,519); 0,0598 0,260 (0,0228; 0,4972); 0,0317	36	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	Ibrutinib	34	11 (32,4)	1,016 (0,336, 3,070); 0,9771	n. e.	0,414 (0,149; 1,149); 0,0903	8 (23,5)	n. b. (0,000; n. b.); 0,9550	n. e.	n. b. (0,000;); 0,9937
	Ofatumumab	25	8 (32,0)	1,011 (0,477; 2,141); 1,0000 0,004 (-0,2376; 0,2447); 0,9771	8,0		0 (0,0)	0,0160 0,235 (0,0927; 0,3779); 0,0012	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	34	13 (38,2)	1,592 (0,523, 4,849); 0,4134	n. e.	0,831 (0,311; 2,225); 0,7131	11 (32,4)	1,230 (0,397, 3,810); 0,7199	n. e.	0,588 (0,212; 1,626); 0,3060
	Ofatumumab	25	7 (28,0)	1,366 (0,639; 2,920); 0,5786 0,102 (-0,1378; 0,3425); 0,4035	12		7 (28,0)	1,155 (0,522; 2,558); 0,7810 0,044 (-0,1925; 0,2795); 0,7177	20	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
kognitive Funktion	Ibrutinib	34	14 (41,2)	1,800 (0,594, 5,453); 0,2987	20	0,826 (0,309; 2,211); 0,7038	13 (38,2)	1,960 (0,621, 6,185); 0,2512	n. e.	0,836 (0,298; 2,342); 0,7329
	Ofatumumab	25	7 (28,0)	1,471 (0,697; 3,101); 0,4106 0,132 (-0,1098; 0,3733); 0,2850	20		6 (24,0)	1,593 (0,703; 3,610); 0,2755 0,142 (-0,0915; 0,3763); 0,2329	n. e.	
soziale Funktion	Ibrutinib	34	16 (47,1)	1,580 (0,548, 4,554); 0,3968	20	0,654 (0,259; 1,650); 0,3686	13 (38,2)	3,250 (0,910, 11,613); 0,0697	48	1,425 (0,439; 4,621); 0,5555
	Ofatumumab	25	9 (36,0)	1,307 (0,694; 2,461); 0,4354 0,111 (-0,1415; 0,3627); 0,3899	8,0		4 (16,0)	2,390 (0,884; 6,461); 0,0838 0,222 (0,0048; 0,4399); 0,0452	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 10 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesund- heits- zustand	BR + Ibrutinib	289	162 (56,1)	1,150 (0,83; 1,6); 0,4038	8,3	1,123 (0,900; 1,402); 0,3046	103 (35,6)	0,970 (0,69; 1,36); 0,8624	n. b.	0,979 (0,746; 1,286); 0,8809
	BR + Placebo	289	152 (52,6)	1,066 (0,92; 1,24); 0,4524 0,035 (-0,05; 0,12); 0,4034	11,1		105 (36,3)	0,981 (0,79; 1,22); 0,9310 -0,007 (-0,09; 0,07); 0,8624	n. b.	
Rollen- funktion	BR + Ibrutinib	289	122 (42,2)	1,155 (0,83; 1,61); 0,3969	n. e.	1,146 (0,887; 1,482); 0,2968	142 (49,1)	1,380 (0,99; 1,92); 0,0548	16,5	1,219 (0,955; 1,556); 0,1117
	BR + Placebo	289	112 (38,8)	1,089 (0,89; 1,33); 0,4457 0,035 (-0,05 , 0,11); 0,3965	n. e.		119 (41,2)	1,193 (0,996; 1,43); 0,0658 0,080 (-0,001; 0,16); 0,0538	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	BR + Ibrutinib	289	117 (40,5)	1,123 (0,80; 1,57); 0,4954	n. e.	1,101 (0,848; 1,429); 0,4703	99 (34,3)	1,171 (0,83; 1,66); 0,3748	n. e.	1,126 (0,844; 1,501); 0,4198
	BR + Placebo	289	109 (37,7)	1,073 (0,88; 1,32); 0,5508	n. e.		89 (30,8)	1,112 (0,88; 1,41); 0,4243	n. e.	
physische Funktion	BR + Ibrutinib	289	117 (40,5)	1,044 (0,75; 1,46); 0,7989	n. e.	1,041 (0,804; 1,348); 0,7594	107 (37,0)	1,259 (0,89; 1,78); 0,1895	n. e.	1,211 (0,916; 1,601); 0,1797
	BR + Placebo	289	114 (39,4)	1,026 (0,84; 1,25); 0,8652	n. e.		92 (31,8)	1,163 (0,93; 1,46); 0,2203	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
kognitive Funktion	BR + Ibrutinib	289	99 (34,3)	1,000 (0,71; 1,41); 1,0000	n. e.	1,007 (0,762; 1,331); 0,9590	129 (44,6)	1,088 (0,78; 1,51); 0,6149	n. e.	1,087 (0,849; 1,392); 0,5086
	BR + Placebo	289	99 (34,3)	1,000 (0,80; 1,25); 1,0000 0,000 (-0,08; 0,08); 1,0000	n. e.		123 (42,6)	1,049 (0,87; 1,26); 0,6750 0,021 (-0,06; 0,10); 0,6147	n. e.	
soziale Funktion	BR + Ibrutinib	289	114 (39,4)	1,000 (0,72; 1,40); 1,0000	n. e.	1,013 (0,781; 1,314); 0,9219	130 (45,0)	1,255 (0,90; 1,75); 0,1781	20,8	1,162 (0,902; 1,495); 0,2452
	BR + Placebo	289	114 (39,4)	1,000 (0,82; 1,22); 1,0000 0,000 (-0,08; 0,08); 1,0000	n. e.		114 (39,4)	1,140 (0,94; 1,38); 0,2065 0,055 (-0,03; 0,14); 0,1772	n. e.	

a: Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

b: 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.

c: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren.

HR: *Hazard Ratio*; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berichtet; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; UIS: *Utility Index Score*; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: [104, 105]

Tabelle 4-67: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, EORTC QLQ-C30, MCID 15 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesundheits- zustand	Ibrutinib	195	90 (46,2)	1,353 (0,905; 2,024); 0,1404	16	1,026 (0,733; 1,435); 0,8819	60 (30,8)	1,231 (0,793; 1,910); 0,3543	60	0,914 (0,620; 1,348); 0,6512
	Ofatumumab	196	76 (38,8)	1,190 (0,944; 1,501); 0,1526 0,074 (-0,024; 0,172); 0,1389	16		52 (26,5)	1,160 (0,847; 1,588); 0,3724 0,042 (-0,047; 0,132); 0,3535	36	
Rollenfunktion	Ibrutinib	195	69 (35,4)	1,008 (0,666; 1,526); 0,9702	48	0,777 (0,540; 1,118); 0,1744	81 (41,5)	2,131 (1,385; 3,279); 0,0006	24	1,518 (1,042; 2,211); 0,0298
	Ofatumumab	196	69 (35,2)	1,005 (0,769; 1,315); 1,0 0,002 (-0,093; 0,097); 0,9702	16		49 (25,0)	1,662 (1,238; 2,230); 0,0005854 0,165 (0,073; 0,257); 0,0004	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	Ibrutinib	195	67 (34,4)	1,309 (0,853; 2,008); 0,2183	60	0,980 (0,669; 1,436); 0,9165	45 (23,1)	1,208 (0,745; 1,959); 0,4445	n. e.	0,919 (0,591; 1,431); 0,7098
	Ofatumumab	196	56 (28,6)	1,203 (0,896; 1,614); 0,2321 0,058 (-0,034; 0,1498); 0,2170	n. e.		39 (19,9)	1,160 (0,793; 1,696); 0,4622 0,032 (-0,0496; 0,113); 0,4438	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	195	44 (22,6)	1,493 (0,90; 2,477); 0,1205	n. e.	1,190 (0,743; 1,904); 0,4691	37 (19,0)	1,466 (0,853; 2,519); 0,1663	n. e.	1,073 (0,645; 1,784); 0,7870
	Ofatumumab	196	32 (16,3)	1,382 (0,917; 2,082); 0,1268 0,062 (-0,016; 0,141); 0,1181	n. e.		27 (13,8)	1,377 (0,874; 2,17); 0,1741 0,052 (-0,021; 0,125); 0,1639	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
kognitive Funktion	Ibrutinib	195	62 (31,8)	1,938 (1,217; 3,086); 0,0053	n. e.	1,516 (0,989; 2,323); 0,0564	65 (33,3)	0,90 (0,593; 1,366); 0,6206	n. e.	0,655 (0,457; 0,939); 0,0212
	Ofatumumab	196	38 (19,4)	1,640 (1,154; 2,331); 0,0054	n. e.		70 (35,7)	0,933 (0,710; 1,227); 0,6708	16	
soziale Funktion	Ibrutinib	195	82 (42,1)	1,462 (0,969; 2,207); 0,0701	16	1,141 (0,798; 1,633); 0,470	66 (33,8)	1,577 (1,016; 2,450); 0,0425	48	1,148 (0,775; 1,701); 0,4901
	Ofatumumab	196	65 (33,2)	1,268 (0,979; 1,641); 0,0764	24		48 (24,5)	1,382 (1,009; 1,893); 0,0425	n. e.	
				0,089 (-0,007; 0,185); 0,0685				0,094 (0,0039; 0,183); 0,0408		

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p										
allgemeiner Gesundheits- zustand	Ibrutinib	63	31 (49,2)	1,328 (0,659; 2,673); 0,4276	8	0,812 (0,447; 1,474); 0,4943	17 (27,0)	1,780 (0,757; 4,187); 0,1861	n. e.	1,233 (0,560; 2,174); 0,6033
	Ofatumumab	64	27 (42,2)	1,166 (0,797; 1,707); 0,4783 0,070 (-0,103; 0,243); 0,4261	8		11 (17,2)	1,570 (0,80; 3,080); 0,2048 0,098 (-0,045; 0,241); 0,1805	n. e.	
Rollenfunktion	Ibrutinib	63	22 (34,9)	0,957 (0,462; 1,980); 0,9047	48	0,544 (0,283; 1,047); 0,0685	24 (38,1)	3,323 (1,428; 7,735); 0,0053	24	2,230 (1,036; 4,80); 0,0404
	Ofatumumab	64	23 (35,9)	0,972 (0,607; 1,554); 1,0 -0,010 (-0,177; 0,156); 0,9046	8		10 (15,6)	2,438 (1,272; 4,673); 0,0051 0,225 (0,075; 0,374); 0,0032	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	Ibrutinib	63	60	1,189 (0,556; 2,543); 0,6561	60	0,746 (0,375; 1,484); 0,4038	16 (25,4)	1,216 (0,535; 2,762); 0,6406	n. e.	0,835 (0,393; 1,772); 0,6386
	Ofatumumab	64	20	1,129 (0,662; 1,924); 0,7012 0,036 (-0,123; 0,195); 0,6558	20		14 (21,9)	1,161 (0,620; 2,174); 0,6803 0,035 (-0,113; 0,183); 0,6402	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	63	16 (25,4)	1,475 (0,633; 3,438); 0,3678	n. e.	0,970 (0,444; 2,117); 0,9381	11 (17,5)	2,045 (0,706; 5,919); 0,1871	n. e.	1,331 (0,483; 3,666); 0,5798
	Ofatumumab	64	12 (18,8)	1,354 (0,689; 2,628); 0,3986 0,066 (-0,077; 0,210); 0,3652	n. e.		6 (9,4)	1,862 (0,733; 4,729); 0,2028 0,081 (-0,037; 0,199); 0,1787	n. e.	
kognitive Funktion	Ibrutinib	63	21 (33,3)	2,409 (1,046; 5,549); 0,0389	20	1,584 (0,731; 3,430); 0,2436	21 (33,3)	0,955 (0,458; 1,991); 0,9013	24	0,606 (0,317; 1,159); 0,1303
	Ofatumumab	64	11 (17,2)	1,939 (1,021; 3,682); 0,0424 0,161 (0,013; 0,310); 0,0333	n. e.		22 (34,4)	0,970 (0,596; 1,577); 1,0 -0,010 (-0,175; 0,154); 0,9013	12	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
soziale Funkti- on	Ibrutinib	63	29 (46,0)	1,746 (0,851; 3,586); 0,1288	12	1,235 (0,660; 2,312); 0,5085	17 (27,0)	1,601 (0,692; 3,705); 0,2712	n. e.	1,068 (0,485; 2,349); 0,8707
	Ofatumumab	64	21 (32,8)	1,403 (0,903; 2,180); 0,1483 0,132 (-0,036; 0,301); 0,1241	12		12 (18,8)	1,439 (0,750; 2,762); 0,2968 0,082 (-0,063; 0,228); 0,2672	n. e.	
Subpopulation doppelt refraktär										
allgemeiner Gesundheits- zustand	Ibrutinib	34	22 (64,7)	2,750 (0,948, 7,980); 0,0627	8,0	1,003 (0,427; 2,357); 0,9947	13 (38,2);	2,476 (0,746, 8,217); 0,1385	48	1,015 (0,334; 3,083); 0,9791
	Ofatumumab	25	10 (40,0)	1,618 (0,942; 2,777); 0,0705 0,247 (-0,0033; 0,4974); 0,0531	10		5 (20,0);	1,912 (0,783; 4,669); 0,1615 0,182 (-,0441; 0,4088); 0,1145	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Rollenfunktion	Ibrutinib	34	14 (41,2)	1,050 (0,367, 3,006); 0,9276	24	0,442 (0,172; 1,132); 0,0887	17 (50,0);	3,167 (1,015, 9,879); 0,0471	24	1,139 (0,416; 3,116); 0,7995
	Ofatumumab	25	10 (40,0)	1,029 (0,550; 1,925); 1,0000 0,012 (-0,2417; 0,2652); 0,9275	8,0		6 (24,0);	2,083 (0,960; 4,519); 0,0598 0,260 (0,0228; 0,4972); 0,0317	36	
emotionales Befinden	Ibrutinib	34	11 (32,4)	1,016 (0,336, 3,070); 0,9771	n. e.	0,414 (0,149; 1,149); 0,0903	8 (23,5)	n. b. (0,000; n. b.); 0,9550	n. e.	n. b. (0,000;); 0,9937
	Ofatumumab	25	8 (32,0)	1,011 (0,477; 2,141); 1,0000 0,004 (-0,2376; 0,2447); 0,9771	8,0		0 (0,0)	0,0160 0,235 (0,0927; 0,3779); 0,0012	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
physische Funktion	Ibrutinib	34	9 (26,5)	2,640 (0,634, 10,996); 0,1823	n. e.	1,328 (0,345; 5,119); 0,6801	5 (14,7)	0,905 (0,217, 3,781); 0,8914	n. e.	0,440 (0,114; 1,699); 0,2335
	Ofatumumab	25	3 (12,0)	2,206 (0,664; 7,326); 0,2073	n. e.		4 (16,0)	0,919 (0,274; 3,080); 1,0000	n. e.	
kognitive Funktion	Ibrutinib	34	14 (41,2)	0,145 (-0,0508; 0,3402); 0,1468	20	0,826 (0,309; 2,211); 0,7038	13 (38,2)	-0,013 (-,1996; 0,1737); 0,8919	n. e.	0,836 (0,298; 2,342); 0,7329
	Ofatumumab	25	7 (28,0)	1,800 (0,594, 5,453); 0,2987	20		6 (24,0)	1,593 (0,703; 3,610); 0,2755	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
soziale Funkti- on	Ibrutinib	34	16 (47,1)	1,580 (0,548, 4,554); 0,3968	20	0,654 (0,259; 1,650); 0,3686	13 (38,2)	3,250 (0,910, 11,613); 0,0697	48	1,425 (0,439; 4,621); 0,5555
	Ofatumumab	25	9 (36,0)	1,307 (0,694; 2,461); 0,4354 0,111 (-0,1415; 0,3627); 0,3899	8,0		4 (16,0)	2,39 (0,884; 6,461); 0,0838 0,222 (0,0048; 0,4399); 0,0452	n. e.	
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 15 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesundheits- zustand	BR + Ibrutinib	289	162 (56,1)	1,150 (0,829; 1,595); 0,4038	8,3	1,123 (0,900; 1,402); 0,3046	103 (35,6)	0,970 (0,691; 1,363); 0,8624	n. e.	0,979 (0,746; 1,286); 0,8809
	BR + Placebo	289	152 (52,6)	1,066 (0,918; 1,238); 0,4524 0,035 (-0,0466; 0,1158); 0,4034	11,1		105 (36,3)	0,981 (0,789; 1,219); 0,9310 -0,007 (-0,0852; 0,0713); 0,8624	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Rollenfunktion	BR + Ibrutinib	289	122 (42,2)	1,155 (0,828; 1,610); 0,3969	n. e.	1,146 (0,887; 1,482); 0,2968	142 (49,1)	1,380 (0,993; 1,917); 0,0548	16,5	1,219 (0,955; 1,556); 0,1117
	BR + Placebo	289	112 (38,8)	1,089 (0,894; 1,328); 0,4457 0,035 (-0,0454; 0,1146); 0,3965	n. e.		119 (41,2)	1,193 (0,996; 1,430); 0,0658 0,080 (-0,0013; 0,1605); 0,0538	n. e.	
emotionales Befinden	BR + Ibrutinib	289	116 (40,1)	1,107 (0,792; 1,547); 0,5505	n. e.	1,088 (0,837; 1,413); 0,5291	99 (34,3)	1,171 (0,826; 1,659); 0,3748	n. e.	1,126 (0,844; 1,501); 0,4198
	BR + Placebo	289	109 (37,7)	1,064 (0,867; 1,306); 0,6088 0,024 (-0,0553; 0,1037); 0,5503	n. e.		89 (30,8)	1,112 (0,879; 1,407); 0,4243 0,035 (-0,0417; 0,1109); 0,3743	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
physische Funktion	BR + Ibrutinib	289	75 (26,0)	1,117 (0,766; 1,629); 0,5640	n. e.	1,105 (0,797; 1,533); 0,5485	74 (25,6)	1,286 (0,874; 1,894); 0,2018	n. e.	1,260 (0,897; 1,769); 0,1829
	BR + Placebo	289	69 (23,9)	1,087 (0,819; 1,443); 0,6307 0,021 (-0,0497; 0,0913); 0,5638	n. e.		61 (21,1)	1,213 (0,901; 1,633); 0,2380 0,045 (-0,0239; 0,1139); 0,2006	n. e.	
kognitive Funktion	BR + Ibrutinib	289	99 (34,3)	1,000 (0,709; 1,410); 1,0000	n. e.	1,007 (0,762; 1,331); 0,9590	129 (44,6)	1,088 (0,783; 1,512); 0,6149	n. e.	1,087 (0,849; 1,392); 0,5086
	BR + Placebo	289	99 (34,3)	1,000 (0,798; 1,253); 1,0000 0,000 (-0,0774; 0,0774); 1,0000	n. e.		123 (42,6)	1,049 (0,871; 1,263); 0,6750 0,021 (-0,0601; 0,1016); 0,6147	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
soziale Funkti- on	BR + Ibrutinib	289	114 (39,4)	1,000 (0,716; 1,396); 1,0000	n. e.	1,013 (0,781; 1,314); 0,9219	130 (45,0)	1,255 (0,902; 1,747); 0,1781	20,8	1,162 (0,902; 1,495); 0,2452
	BR + Placebo	289	114 (39,4)	1,000 (0,817; 1,224); 1,0000 0,000 (-0,0797; 0,0797); 1,0000	n. e.		114 (39,4)	1,140 (0,942; 1,381); 0,2065 0,055 (-0,0250; 0,1358); 0,1772	n. e.	

a: Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.
b: 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Stude-
dienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung
dokumentiert wurde.
c: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren.

HR: *Hazard Ratio*; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berichtet; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; UIS: *Utility Index Score*; VAS: Visuelle Ana-
logskala

Quelle: [106, 107]

Tabelle 4-68: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, Me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, Me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
PCYC-1112-CA, EORTC QLQ-C30, MCID 20 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesundheits- zustand	Ibrutinib	195	61 (31,3)	1,527 (0,974; 2,395); 0,0650	n. e.	1,155 (0,772; 1,729); 0,4826	44 (22,6)	1,551 (0,931; 2,582); 0,0916	n. e.	1,117 (0,697; 1,791); 0,6453
	Ofatumumab	196	45 (23,0)	1,363 (0,979; 1,896); 0,0694 0,083 (-0,005; 0,171); 0,0631	n. e.		31 (15,8)	1,427 (0,942; 2,160); 0,0963 0,067 (-0,010; 0,145); 0,0891	n. e.	
Rollenfunktion	Ibrutinib	195	47 (24,1)	1,130 (0,705; 1,810); 0,6114	n. e.	0,894 (0,579; 1,379); 0,6116	52 (26,7)	1,796 (1,10; 2,934); 0,0193	n. e.	1,326 (0,846; 2,080); 0,2188
	Ofatumumab	196	43 (21,9)	1,099 (0,764; 1,579); 0,6324 0,022 (-0,062; 0,105); 0,6112	n. e.		33 (16,8)	1,584 (1,074; 2,336); 0,0201 0,098 (0,017; 0,1795); 0,0177	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	Ibrutinib	195	39 (20,0)	1,331 (0,791; 2,238); 0,2815	n. e.	1,053 (0,644; 1,719); 0,8378	29 (14,9)	1,195 (0,672; 2,126); 0,5445	n. e.	0,914 (0,530; 1,574); 0,7449
	Ofatumumab	196	31 (15,8)	1,265 (0,824; 1,940); 0,2941 0,042 (-0,034; 0,118); 0,280	n. e.		25 (12,8)	1,166 (0,709; 1,916); 0,5611 0,021 (-0,047; 0,0895); 0,5440	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	195	42 (21,5)	1,407 (0,845; 2,343); 0,1895	n. e.	1,116 (0,695; 1,792); 0,6503	36 (18,5)	1,549 (0,890; 2,695); 0,1218	n. e.	1,142 (0,677; 1,927); 0,6179
	Ofatumumab	196	32 (16,3)	1,319 (0,871; 1,998); 0,1989 0,052 (-0,025; 0,1296); 0,1875	n. e.		25 (12,8)	1,447 (0,904; 2,316); 0,1274 0,057 (-0,015; 0,129); 0,1190	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
kognitive Funktion	Ibrutinib	195	24 (12,3)	1,694 (0,860; 3,337); 0,1278	n. e.	1,378 (0,715; 2,658); 0,3379	26 (13,3)	1,217 (0,664; 2,230); 0,5257	n. e.	0,915 (0,515; 1,628); 0,7636
	Ofatumumab	196	15 (7,7)	1,608 (0,870; 2,971); 0,1324 0,047 (-0,0127; 0,106); 0,1237	n. e.		22 (11,2)	1,188 (0,698; 2,022); 0,5416 0,021 (-0,044; 0,086); 0,5251	n. e.	
soziale Funktion	Ibrutinib	195	47 (24,1)	1,411 (0,866; 2,30); 0,1666	n. e.	1,112 (0,708; 1,744); 0,6454	35 (17,9)	2,038 (1,121; 3,706); 0,0196	n. e.	1,488 (0,841; 2,631); 0,1721
	Ofatumumab	196	36 (18,4)	1,312 (0,892; 1,931); 0,1755 0,057 (-0,024; 0,138); 0,1646	n. e.		19 (9,7)	1,852 (1,098; 3,121); 0,0194 0,083 (0,015; 0,151); 0,0173	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, Me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, Me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation del17p										
allgemeiner Gesundheits- zustand	Ibrutinib	63	27 (42,9)	2,250 (1,058; 4,784); 0,0351	16	1,431 (0,737; 2,782); 0,2901	10 (15,9)	1,824 (0,620; 5,363); 0,2748	n. e.	1,238 (0,441; 3,477); 0,6854
	Ofatumumab	64	16 (25,0)	1,714 (1,028; 2,858); 0,0401 0,179 (0,017; 0,340); 0,0306	36		6 (9,4)	1,693 (0,654; 4,380); 0,2975 0,065 (-0,050; 0,180); 0,2684	n. e.	
Rollenfunktion	Ibrutinib	63	17 (27,0)	1,320 (0,585; 2,975); 0,5034	n. e.	0,891 (0,419; 1,894); 0,7642	17 (27,0)	2,587 (1,024; 6,533); 0,0443	n. e.	1,735 (0,732; 4,114); 0,2106
	Ofatumumab	64	14 (21,9)	1,234 (0,666; 2,284); 0,5407 0,051 (-0,098; 0,20); 0,5022	n. e.		8 (12,5)	2,159 (1,005; 4,639); 0,0467 0,145 (0,009; 0,281); 0,0373	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	Ibrutinib	63	13 (20,6)	1,404 (0,565; 3,487); 0,4648	n. e.	0,977 (0,417; 2,289); 0,9565	n. e.	1,167 (0,419; 3,245); 0,7678	n. e.	0,802 (0,302; 2,128); 0,657
	Ofatumumab	64	10 (15,6)	1,321 (0,625; 2,789); 0,4975 0,050 (-0,0837; 0,184); 0,463	n. e.		n. e.	1,143 (0,471; 2,773); 0,80 0,018 (-0,101; 0,136); 0,7676	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	63	15 (23,8)	1,354 (0,576; 3,182); 0,4868	n. e.	0,887 (0,402; 1,957); 0,7667	11 (17,5)	2,496 (0,814; 7,657); 0,1097	n. e.	1,670 (0,571; 4,885); 0,3488
	Ofatumumab	64	12 (18,8)	1,27 (0,647; 2,493); 0,5218 0,051 (-0,0916; 0,1927); 0,4854	n. e.		5 (7,8)	2,235 (0,824; 6,065); 0,1162 0,096 (-0,018; 0,211); 0,0986	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
kognitive Funktion	Ibrutinib	63	9 (14,3)	1,967 (0,620; 6,235); 0,2506	n. e.	1,417 (0,467; 4,302); 0,5384	9 (14,3)	1,967 (0,620; 6,235); 0,2506	n. e.	1,173 (0,385; 3,574); 0,7785
	Ofatumumab	64	5 (7,8)	1,829 (0,649; 5,155); 0,2715	n. e.		5 (7,8)	1,829 (0,649; 5,155); 0,2715	n. e.	
soziale Funktion	Ibrutinib	63	17 (27,0)	1,450 (0,635; 3,308); 0,3774	n. e.	1,053 (0,497; 2,234); 0,8922	n. e.	2,182 (0,622; 7,652); 0,223	n. e.	1,526 (0,448; 5,202); 0,499
	Ofatumumab	64	13 (20,3)	1,328 (0,706; 2,501); 0,4095	n. e.		n. e.	2,032 (0,644; 6,408); 0,2412	n. e.	
				0,065 (-0,044; 0,173); 0,2426				0,065 (-0,044; 0,173); 0,2426		

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, Me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wo- chen, Me- dian ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation doppelt refraktär										
allgemeiner Gesundheits- zustand	Ibrutinib	34	12 (35,3)	1,727 (0,543; 5,489); 0,3544	n. e.	0,834 (0,292; 2,382); 0,7352	11 (32,4)	3,507 (0,861; 14,279); 0,0798	48	1,360 (0,362; 5,106); 0,6491
	Ofatumumab	25	6 (24,0)	1,471 (0,639; 3,382); 0,4031 0,113 (-0,1191; 0,3450); 0,3400	n. e.		3 (12,0)	2,696 (0,839; 8,665); 0,1201 0,204 (0,0012; 0,4059); 0,0487	n. e.	
Rollenfunktion	Ibrutinib	34	8 (23,5)	0,791 (0,243, 2,572); 0,6970	n. e.	0,450 (0,152; 1,332); 0,1493	10 (29,4)	1,666 (0,489; 5,682); 0,4145	n. e.	0,847 (0,278; 2,581); 0,7702
	Ofatumumab	25	7 (28,0)	0,840 (0,351; 2,012); 0,7672 -0,045 (-0,2712; 0,1818); 0,6989	20		5 (20,0)	1,471 (0,574; 3,769); 0,5484 0,094 (-0,1251; 0,3133); 0,4000	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	Ibrutinib	34	5 (14,7)	0,546 (0,146, 2,044); 0,3690	n. e.	0,224 (0,059; 0,849); 0,0278	7 (20,6)	n. b. (0,000; n. b.); 0,9360	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9943
	Ofatumumab	25	6 (24,0)	0,613 (0,210; 1,784); 0,5015 -0,093 (-0,2984; 0,1125); 0,3752	24		0 (0,0)	n. b. (n. b.); 0,0348 0,206 (0,0700; 0,3418); 0,0030	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	34	9 (26,5)	2,640 (0,634, 10,996); 0,1823	n. e.	1,302 (0,338; 5,010); 0,7010	5 (14,7)	1,264 (0,272, 5,868); 0,7645	n. e.	0,634 (0,148; 2,720); 0,5395
	Ofatumumab	25	3 (12,0)	2,206 (0,664; 7,326); 0,2073 0,145 (-0,0508; 0,3402); 0,1468	n. e.		3 (12,0)	1,225 (0,323; 4,657); 1,0000 0,027 (-0,1473; 0,2014); 0,7610	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
kognitive Funktion	Ibrutinib	34	2 (5,9)	0,328 (0,055, 1,954); 0,2210	n. e.	0,189 (0,034; 1,054); 0,0574	4 (11,8)	1,533 (0,258, 9,109); 0,6385	n. e.	0,804 (0,145; 4,453); 0,8029
	Ofatumumab	25	4 (16,0)	0,368 (0,073; 1,852); 0,3858 -0,101 (-0,2652; 0,0629); 0,2267	n. e.		2 (8,0)	1,471 (0,292; 7,408); 0,6945 0,038 (-0,1141; 0,1894); 0,6269	n. e.	
soziale Funktion	Ibrutinib	34	9 (26,5)	1,440 (0,416, 4,982); 0,5648	n. e.	0,571 (0,181; 1,802); 0,3395	8 (23,5)	7,384 (0,859, 63,495); 0,0686	n. e.	3,220 (0,390; 26,580); 0,2776
	Ofatumumab	25	5 (20,0)	1,324 (0,505; 3,469); 0,7582 0,065 (-0,1511; 0,2805); 0,5568	n. e.		1 (4,0)	5,882 (0,785; 44,065); 0,0648 0,195 (0,0333; 0,3573); 0,0181	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 20 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesundheitszustand	BR + Ibrutinib	289	93 (32,2)	1,016 (0,716; 1,441); 0,9290	n. e.	1,037 (0,777; 1,384); 0,8032	70 (24,2)	1,220 (0,825; 1,804); 0,3195	n. e.	1,207 (0,855; 1,704); 0,2859
	BR + Placebo	289	92 (31,8)	1,011 (0,797; 1,282); 1,0000 0,003 (-0,0726; 0,0795); 0,9290	n. e.		60 (20,8)	1,167 (0,861; 1,581); 0,3700 0,035 (-0,0334; 0,1026); 0,3187	n. e.	
Rollenfunktion	BR + Ibrutinib	289	73 (25,3)	0,982 (0,675; 1,428); 0,9239	n. e.	1,003 (0,726; 1,386); 0,9863	92 (31,8)	1,382 (0,961; 1,986); 0,0807	n. e.	1,290 (0,948; 1,754); 0,1049
	BR + Placebo	289	74 (25,6)	0,986 (0,746; 1,304); 1,0000 -0,003 (-0,0745; 0,0675); 0,9239	n. e.		73 (25,3)	1,260 (0,971; 1,635); 0,0972 0,066 (-0,0077; 0,1392); 0,0793	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
emotionales Befinden	BR + Ibrutinib	289	74 (25,6)	1,097 (0,752; 1,602); 0,6299	n. e.	1,075 (0,774; 1,492); 0,6666	59 (20,4)	1,116 (0,740; 1,685); 0,6001	n. e.	1,126 (0,778; 1,630); 0,5278
	BR + Placebo	289	69 (23,9)	1,072 (0,807; 1,426); 0,6999 0,017 (-0,0530; 0,0876); 0,6298	n. e.		54 (18,7)	1,093 (0,785; 1,522); 0,6750 0,017 (-0,0473; 0,0819); 0,5999	n. e.	
physische Funktion	BR + Ibrutinib	289	74 (25,6)	1,119 (0,766; 1,634); 0,5622	n. e.	1,110 (0,798; 1,543); 0,5356	70 (24,2)	1,457 (0,973; 2,180); 0,0674	n. e.	1,403 (0,980; 2,010); 0,0645
	BR + Placebo	289	68 (23,5)	1,088 (0,818; 1,449); 0,6291 0,021 (-0,0494; 0,0909); 0,5620	n. e.		52 (18,0)	1,346 (0,978; 1,853); 0,0829 0,062 (-0,0041; 0,1286) 0,0658	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, Median ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
kognitive Funktion	BR + Ibrutinib	289	34 (11,8)	0,968 (0,585; 1,600); 0,8979	n. e.	0,984 (0,614; 1,578); 0,9471	64 (22,1)	1,503 (0,987; 2,287); 0,0574	n. e.	1,439 (0,985; 2,102); 0,0598
	BR + Placebo	289	35 (12,1)	0,971 (0,624; 1,513); 1,0000 -0,003 (-0,0563; 0,0494); 0,8979	n. e.		46 (15,9)	1,391 (0,988; 1,959); 0,0713 0,062 (-0,0015; 0,1261); 0,0557	n. e.	
soziale Funktion	BR + Ibrutinib	289	66 (22,8)	1,130 (0,761; 1,677); 0,5457	n. e.	1,148 (0,809; 1,628); 0,4403	68 (23,5)	0,894 (0,612; 1,306); 0,5622	n. e.	0,924 (0,665; 1,285); 0,6393
	BR + Placebo	289	60 (20,8)	1,100 (0,807; 1,499); 0,6146 0,021 (-0,0465; 0,0881); 0,5454	n. e.		74 (25,6)	0,919 (0,690; 1,223); 0,6291 -0,021 (-0,0909; 0,0494); 0,5620	n. e.	

a: Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

b: 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.

c: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren.

HR: *Hazard Ratio*; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berichtet; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; UIS: *Utility Index Score*; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: [108, 109]

Die klinisch relevante Verbesserung und Verschlechterung der Lebensqualität wurde mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ermittelt. Zugrunde lagen die MCID von zehn, 15 und 20 Punkten. Die Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionales Empfinden, physische Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion.

Population 1a:

Bei einer MCID von zehn, 15 und 20 Punkten zeigten sich in der Studie CLL3001 weder bei der Verbesserung noch bei der Verschlechterung der Lebensqualität signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, hinsichtlich der Dauer bis zum Erreichen und der Anzahl der Teilnehmer mit einer klinisch relevanten Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-66, Tabelle 4-67 und Tabelle 4-68).

Population 1b:

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigten in der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA 41,5 % des Ibrutinib-Arms und 25,0 % des Ofatumumab-Arms für die Skala Rollenfunktion eine Verschlechterung. Die Differenz war statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 2,131 (1,385; 3,279); $p = 0,0006$]. Bei Studienteilnehmern des Interventions-Arm trat die Verschlechterung statistisch signifikant schneller ein als bei jenen der Kontroll-Gruppe [HR (95 %-KI): 1,518 (1,042; 2,211); $p = 0,0298$]. (Tabelle 4-66).

Für die Skala kognitive Funktion wurde ein Vorteil zugunsten von Ibrutinib berichtet. 31,8 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 19,4 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms zeigten eine Verbesserung. Dieser Unterschied war statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 1,938 (1,217; 3,086); $p = 0,0053$]. Zudem unterschied sich die Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant voneinander. Bei Studienteilnehmern des Kontroll-Arms wurde schneller eine Verschlechterung dokumentiert als bei denjenigen, die mit Ibrutinib behandelt wurden. [HR (95 %-KI): 0,655 (0,457; 0,939); $p = 0,0212$].

Des Weiteren zeigte sich für die Skala soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Eine Verschlechterung trat bei 33,8 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und bei 24,5 % des Ofatumumab-Arms auf [OR (95 %-KI): 1,577 (1,016; 2,450); $p = 0,0425$]. Tabelle 4-66

Die Ergebnisse der weiteren Skalen waren sowohl für die Verbesserung als auch für die Verschlechterung zwischen den Behandlungsgruppen und der Anzahl an Studienteilnehmern vergleichbar (Tabelle 4-66).

Für die Studienpopulation der doppelt refraktären Teilnehmer wurde bei der Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil für Ofatumumab beobachtet. 50,0 % des Interventions-Arms hatten eine Verschlechterung der Rollenfunktion, während dies bei 24,0 % der Teilnehmer der Kontroll-Gruppe dokumentiert wurde [OR (95 %-KI): 3,167 (1,015; 9,879); $p = 0,0471$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subpopulation der doppeltrefraktären Teilnehmer vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

In der Studie PCYC-1112-CA wurde bei der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung einer MCID von 20 Punkten die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion in beiden Studienarmen nicht erreicht und wies keinen signifikanten Unterschied auf.

Bei doppelt refraktären Studienteilnehmern der Interventions-Gruppe wurde eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verbesserung des emotionalen Empfindens beobachtet als bei jenen der Interventionsgruppe [OR (95 %-KI): 0,224 (0,059; 0,849); $p = 0,278$].

Population 2:

Für die Skala Rollenfunktion zeigten in der del17p-Subpopulation der Studie PCYC-1112-CA bei einer MCID von zehn Punkten 38,1 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 15,6 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verschlechterung [OR (95 %-KI): 3,323 (1,428; 7,735); $p = 0,0053$]. Die Differenz war statistisch signifikant. Zugleich unterschied sich die Zeit bis zur Verschlechterung statistisch signifikant. Bei Studienteilnehmern der Interventions-Gruppe wurde im Vergleich zu jenen der Kontroll-Gruppe schneller eine Verschlechterung beobachtet [HR (95 %-KI): 2,23 (1,036; 4,80); $p = 0,0404$].

Des Weiteren wurde für die Skala kognitive Funktion ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention dokumentiert. 33,3 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 17,2 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms hatten eine Verbesserung [OR (95 %-KI): 2,409 (1,046; 5,549); $p = 0,0389$] (Tabelle 4-66).

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Unter Berücksichtigung einer MCID von 20 Punkten wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib dokumentiert. 42,9 % der Studienteilnehmer des Interventions-Arms hatten eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, während dies nur bei 25,0 % der Teilnehmer der Kontroll-Gruppe auftrat [OR (95 %-KI): 2,250 (1,058; 4,784); $p = 0,0351$].

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und unterschied sich nicht signifikant [OR (95 %-KI): 1,735 (0,732; 4,114); $p = 0,2106$].

Für die anderen Skalen wurden für eine MCID von 20 Punkten vergleichbare Werte dokumentiert.

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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.

Lebensqualität – EORTC QLQ-CLL 16 - RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Lebensqualität anhand von EORTC-QLQ CLL16

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Nicht zutreffend
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der <i>Follow-up</i>-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen. <u>EORTC-QLQ CLL16:</u> • Krankheitsspezifisches Instrument mit 16 Items • drei multi-Item Skalen (Fatigue, Nebenwirkungen und krankheitsbezogene Symptome, Infektionen) • zwei single-Item Skalen (soziale Aktivitäten, Besorgnis über den künftigen Gesundheitszustand) • Bewertung auf Basis einer 4-Punkte-Skala, Punktwerte werden zur Auswertung transformiert in eine Skala von Null (keine Symptome oder Probleme) bis 100 (schwerwiegende Symptome oder Probleme). <u>Mittelwertdifferenzen:</u> • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g • MMRM-Analysen mit Zeitinteraktion
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quelle: [42]	

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
PCI-32756-CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie PCYC-1112-CA nicht anhand des EORTC-QLQ CLL16 erhoben.

CLL3001

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLC-CLL16 ist in Tabelle 4-71 dargestellt.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-CLL16* als niedrig anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC-QLQ CLL16 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Compliance für den EORTC QLQ-CLL16

Zyklus ^a	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend
CLL3001				
Baseline	BR + Ibrutinib	289	280 (96,9)	9 (3,1)
	BR + Placebo	289	279 (96,5)	10 (3,5)
2	BR + Ibrutinib	280	262 (93,6)	18 (6,4)
	BR + Placebo	281	269 (95,7)	12 (4,3)
4	BR + Ibrutinib	264	248 (93,9)	16 (6,1)
	BR + Placebo	258	245 (95,0)	13 (5,0)
6	BR + Ibrutinib	254	241 (94,9)	13 (5,1)
	BR + Placebo	246	235 (95,5)	11 (4,5)
8	BR + Ibrutinib	243	225 (92,6)	18 (7,4)
	BR + Placebo	236	226 (95,8)	10 (4,2)
10	BR + Ibrutinib	234	219 (93,6)	15 (6,4)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)
	BR + Placebo	12	11 (91,7)	1 (8,3)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)
a: CLL3001: Angabe in Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) b: Die <i>Compliance</i> -Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. Quelle: [39] Table TPRO01B				

Population 1a:

In der Studie CLL3001 lag die *Compliance* für den EORTC QLQ-CLL16, bezogen auf die Population unter Behandlung durchgehend bei deutlich über 80 %.

Population 1b:

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie PCYC-1112-CA nicht anhand des EORTC-QLQ CLL16 erhoben.

Population 2:

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie PCYC-1112-CA nicht anhand des EORTC-QLQ CLL16 erhoben.

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EORTC CLL16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Verän- derung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert	Standar- disierte mitt- lere Diffe- renz ^a (95 %-KI);
	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl ana- lysierter Studien- teilnehmer	Ver- änderung (MW, ± STD)	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysier- ter Stu- dien- teilneh- mer	Ver- ände- rung (MW, ± STD)		
EORTC, Zyklus 8 (Woche 32)										
Gesamtpopulation										
Gewichtsverlust	212 1,3 0,50	224 1,2 0,44	211	-0,2 0,67	209 1,4 0,54	221 1,2 0,44	209	-0,2 0,71	0,1 (-0,1; 0,2) 0,3813	0,145 (-0,047; 0,336)
Mundtrocken- heit	213 1,5 0,77	224 1,5 0,72	212	0,0 0,89	209 1,6 0,73	221 1,6 0,77	209	0,0 0,86	-0,0 (-0,2; 0,2) 0,9981	0,000 (-0,191; 0,191)
Hämatome	213 1,2 0,50	223 1,4 0,71	211	0,2 0,70	209 1,3 0,63	221 1,2 0,50	209	-0,2 0,69	0,4 (0,2; 0,5) <0,0001	0,576 (0,380; 0,771)
Abdominales Unwohlsein	213 1,5 0,71	224 1,4 0,60	212	-0,1 0,89	209 1,5 0,77	220 1,4 0,63	208	-0,2 0,79	0,0 (-0,1; 0,2) 0,5786	0,000 (-0,191; 0,191)
Tempera- tur- schwankungen	213 1,2 0,52	224 1,2 0,53	212	0,0 0,70	209 1,3 0,58	221 1,1 0,40	209	-0,2 0,65	0,1 (-0,0; 0,3) 0,0502	0,148 (-0,043; 0,339)
Nachtschweiß	213 2,0 0,91	224 1,3 0,62	212	-0,7 0,91	209 2,1 0,97	221 1,5 0,68	209	-0,6 0,98	-0,1 (-0,2; 0,1) 0,5667	-0,106 (-0,297; 0,085)

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Verän- derung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert	Standar- disierte mitt- lere Diffe- renz ^a (95 %-KI);
	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl ana- lysierter Studien- teilnehmer	Ver- änderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysier- ter Stu- dien- teilneh- mer	Ver- ände- rung (MW, ± STD)		
Hautprobleme	211 1,5 0,68	225 1,6 0,73	211	0,1 0,92	209 1,4 0,71	221 1,6 0,80	209	0,1 0,91	-0,0 (-0,2; 0,2) 0,9458	0,000 (-0,191; 0,191)
Allgemeines Krankheitsge- fühl	212 1,7 0,75	225 1,5 0,71	212	-0,2 0,88	209 1,8 0,78	221 1,5 0,70	209	-0,3 0,82	0,1 (-0,1; 0,3) 0,2594	0,118 (-0,074; 0,309)
Lethargie	212 1,8 0,79	225 1,6 0,72	212	-0,2 0,84	209 1,9 0,83	221 1,6 0,71	209	-0,4 0,82	0,2 (0,0; 0,3) 0,0264	0,241 (0,049; 0,433)
Schwächegefühl	212 1,7 0,79	224 1,6 0,72	211	-0,1 0,80	208 1,9 0,84	221 1,6 0,67	208	-0,3 0,81	0,2 (0,0; 0,3) 0,0232	0,248 (0,056; 0,441)
Begrenzte Pla- nungsaktivitäten	211 1,6 0,79	224 1,5 0,72	210	-0,1 0,89	208 1,6 0,79	221 1,5 0,70	208	-0,1 0,87	0,0 (-0,1; 0,2) 0,8154	0,000 (-0,192; 0,192)
Sorgen über den zukünftigen Gesundheitszu- stand	212 2,3 0,94	224 1,9 0,80	211	-0,5 0,94	208 2,4 0,90	220 1,8 0,80	207	-0,5 0,94	0,1 (-0,1; 0,3) 0,4062	0,106 (-0,085; 0,298)
Probleme mit respiratorischen Infektionen	213 1,4 0,67	225 1,3 0,61	213	-0,1 0,80	209 1,4 0,65	221 1,3 0,60	209	-0,1 0,69	0,0 (-0,1; 0,2) 0,5425	0,000 (-0,191; 0,191)
Probleme mit anderen Infek- tionen	213 1,2 0,52	225 1,2 0,53	213	0,0 0,70	209 1,4 0,68	221 1,2 0,58	209	-0,1 0,79	0,1 (-0,0; 0,2) 0,1479	0,134 (-0,057; 0,325)

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Verän- derung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert	Standar- disierte mitt- lere Diffe- renz ^a (95 %-KI);
	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl ana- lysierter Studien- teilnehmer	Ver- änderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysier- ter Stu- dien- teilneh- mer	Ver- ände- rung (MW, ± STD)		
Wiederholte Anwendung von Antibiotika	213 1,3 0,60	225 1,3 0,59	213	0,0 0,74	209 1,4 0,73	221 1,2 0,50	209	-0,2 0,83	0,2 (0,0; 0,3) 0,0250	0,254 (0,063; 0,446)
Besorgnis vor Infektionsgefahr	213 1,9 0,91	225 1,7 0,83	213	-0,2 0,94	209 1,9 0,95	221 1,7 0,85	209	-0,2 1,00	0,0 (-0,1; 0,2) 0,6975	0,000 (-0,191; 0,191)
CLL3001, Zyklus 28 (Woche 112)										
Gesamtpopulation										
Gewichtsverlust	5 1,6 0,55	5 1,4 0,55	5	-0,2 0,84	2 1,0 0,00	2 1,0 0,00	2	0,00 0,00	-0,2 (-1,2; 0,8) 0,6213	k. A.
Mundtrocken- heit	5 1,4 0,55	5 1,6 0,55	5	0,2 0,45	2 2,0 1,41	2 1,50 0,71	2	-0,5 0,71	0,7 (-3,2; 4,6) 0,3737	k. A.
Hämatome	5 1,0 0,00	5 1,8 0,84	5	0,8 0,84	2 1,5 0,71	2 1,0 0,00	2	-0,5 0,71	1,3 (-1,1; 3,7) 0,1581	k. A.
Abdominales Unwohlsein	5 1,6 0,89	5 2,2 0,84	5	0,6 0,89	2 1,0 0,00	2 1,0 0,00	2	0,00 0,00	0,6 (-0,5; 1,7) 0,2080	k. A.
Tempera- tur- schwankungen	5 1,4 0,55	5 1,4 0,89	5	0,0 1,22	2 1,5 0,71	2 1,0 0,00	2	-0,5 0,71	0,5 (-1,7; 2,7) 0,5414	k. A.

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Verän- derung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert	Standar- disierte mitt- lere Diffe- renz ^a (95 %-KI);
	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl ana- lysierter Studien- teilnehmer	Ver- änderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysier- ter Stu- dien- teilneh- mer	Ver- ände- rung (MW, ± STD)		
Nachtschweiß	5 2,4 1,14	5 1,8 0,84	5	-0,6 0,55	2 1,0 0,00	2 1,0 0,00	2	0,0 0,00	-0,6 (-1,3; 0,1) 0,0705	k. A.
Hautprobleme	5 2,2 0,84	5 2,0 0,71	5	-0,2 0,84	2 1,0 0,00	2 2,5 2,12	2	1,5 2,12	-1,7 (-16,8; 13,4) 0,4531	k. A.
Allgemeines Krankheitsge- fühl	5 1,6 0,55	5 1,8 0,84	5	0,2 1,10	2 1,5 0,71	2 1,5 0,71	2	0,0 0,00	0,2 (-1,2; 1,6) 0,7040	k. A.
Lethargie	5 1,6 0,55	5 2,0 0,00	5	0,4 0,55	2 1,5 0,71	2 1,5 0,71	2	0,0 0,00	0,4 (-0,3; 1,1) 0,1778	k. A.
Schwächegefühl	5 1,8 0,45	5 1,6 0,55	5	-0,2 0,45	2 2,5 0,71	2 2,0 0,00	2	-0,5 0,71	0,3 (-3,6; 4,2) 0,6563	k. A.
Begrenzte Pla- nungsaktivitäten	5 1,8 0,84	5 1,6 0,89	5	-0,2 1,30	2 1,0 0,00	2 2,0 0,00	2	1,0 0,00	-1,2 (-2,8; 0,4) 0,1087	k. A.
Sorgen über den zukünftigen Gesundheitszu- stand	5 3,2 0,84	5 1,6 0,55	5	-1,6 0,89	2 2,0 0,00	2 2,0 0,00	2	0,0 0,00	-1,6 (-2,7; -0,5) 0,0161	k. A.

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Verän- derung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert	Standar- disierte mitt- lere Diffe- renz ^a (95 %-KI);
	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl ana- lysierter Studien- teilnehmer	Ver- änderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysier- ter Stu- dien- teilneh- mer	Ver- ände- rung (MW, ± STD)		
Probleme mit respiratorischen Infektionen	5 1,0 0,00	5 1,2 0,45	5	0,2 0,45	2 1,0 0,00	2 1,0 0,00	2	0,0 0,00	0,2 (-0,4; 0,8) 0,3739	k. A.
Probleme mit anderen Infek- tionen	5 1,0 0,00	5 1,6 0,89	5	0,6 0,89	2 2,0 1,41	2 2,0 1,41	2	0,0 2,83	0,6 (-21,1; 22,3) 0,8150	k. A.
Wiederholte Anwendung von Antibiotika	5 1,2 0,45	5 1,2 0,45	5	0,0 0,00	2 1,5 0,71	2 1,0 0,00	2	-0,5 0,71	0,5 (-5,9; 6,9) 0,5000	k. A.
Besorgnis vor Infektionsgefahr	5 2,4 0,89	5 1,8 0,84	5	-0,6 0,55	2 2,5 0,71	2 2,0 0,00	2	-0,5 0,71	-0,1 (-3,4; 3,2) 0,8785	k. A.
a: Dargestellt anhand von Hedges' g BR: Bendamustin/Rituximab; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung Quelle: [39], Tabelle TPRO07										

Population 1a:

Die Lebensqualität wurde in der Studie CLL3001 anhand des EORTC QLQ-CLL16 erfasst. Es werden Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen im Vergleich zur *Baseline* für den Zyklus acht (Woche 32) sowie für den Zyklus 28 (Woche 112) berichtet. Die standardisierte mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* wurde anhand von Hedges' *g* berechnet.

Für den Großteil der Items des CLL16-Fragebogens konnte kein Unterschied in der Veränderung zur *Baseline* zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Tabelle 4-72). Lediglich für das Auftreten von Hämatomen wurde eine klinisch relevante Veränderung berichtet. Hierbei zeigte sich für den BR + Ibrutinib-Arm eine mittlere Veränderung um 0,2 Punkte, während im BR + Placebo-Arm eine mittlere Veränderung um -0,2 Punkte berichtet wurde, was einer mittleren Differenz der Veränderung zur *Baseline* um 0,4 Punkte entspricht [(95 %-KI: 0,2; 0,5); $p < 0,0001$, Hedges' *g*: 0,576 (95 %-KI: 0,380; 0,771)].

Population 1b und 2:

In der Studie PCYC-1112-CA wurden keine Daten anhand des EORTC QLQ-CLL16 erhoben.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0 und Kodierung gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 16.1 Übersicht über unerwünschte Ereignisse (Inzidenz sowie Zeit bis zum Ereignis): • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 • unerwünschte Ereignisse $\geq$ CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: • schwere Blutung • intrakranielle Blutung • Expositionsadjustierte Inzidenzraten: • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
CLL3001	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.03 und Kodierung gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 17.0 Übersicht über unerwünschte Ereignisse (Inzidenz sowie Zeit bis zum Ereignis): • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 • unerwünschte Ereignisse $\geq$ CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: • schwere Blutung • intrakranielle Blutung • Expositionsadjustierte Inzidenzraten: • jegliches UE • jegliches SUE

Studie	Operationalisierung
	• UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
NCI CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [42], [61]	

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen 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
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden unverblindet von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht maßgeblich von der ITT-Population unterscheidet (Ibrutinib-Arm: n = 195 (100 %), Ofatumumab-Arm: n = 191 (97,4 %)). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL3001

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden verblindet von den behandelnden Prüfern anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht maßgeblich von der ITT-Population unterscheidet (BR + Ibrutinib: n = 287 (99,3 %), BR + Placebo: n = 287 (99,3 %)). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das verblindete Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden eine Übersicht der unerwünschten Ereignisse und alle unerwünschten Ereignisse dargestellt, die bezogen auf den Schweregrad $\geq$ Grad 3 mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % beobachtet wurde. Zusätzlich werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und eine expositionsadjustierte Darstellung der Nebenwirkungen berichtet.

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-75: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
PCYC-1112-CA (9 Monate), jegliches UE						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	194 (99,5)	4,15 (0,46; 37,47); 0,205	1,016 (0,995, 1,049); 0,2115	0,0158 (-0,088; 0,034); 0,1711	0,856 (0,683; 1,072); 0,1761
Ofatumumab	191	187 (97,9)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	63 (100)	n. b. (n. .b.); 0,9423	1,033 (0,987; 1,081); 0,244	0,0323 (-0,012; 0,076); 0,1506	1,021 (0,677; 1,539); 0,9214
Ofatumumab	62	60 (96,8)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	34 (100)	n. b. (0,0; n. b.); 0,9552	1,043 (0,96; 1,134); 0,4138	0,0417 (-0,038; 0,122); 0,307	0,807 (0,445; 1,464); 0,4798
Ofatumumab	24	23 (95,8)				
PCYC-1112-CA (18 Monate), jegliches UE ^b						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	194 (99,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	63 (100)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	34 (100)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
CLL3001, jegliches UE						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	287	278 (96,9)	0,886 (0,337; 2,329); 0,8056	0,996 (0,968; 1,025); 1,000	-0,004 (-0,031; 0,024); 0,806	0,981 (0,813; 1,185); 0,8447
BR + Placebo	287	279 (97,2)				
PCYC-1112-CA (9 Monate), jegliches SUE						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	81 (41,5)	1,629 (1,071; 2,479); 0,0227	1,368 (1,042; 1,795); 0,026	0,1117 (0,017; 0,207); 0,0213	1,090 (0,775; 1,534); 0,6190
Ofatumumab	191	58 (30,4)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	27 (42,9)	1,464 (0,709; 3,023); 0,3025	1,265 (0,807; 1,984); 0,3591	0,0899 (-0,0799; 0,2596); 0,2994	0,838 (0,464; 1,511); 0,556
Ofatumumab	62	21 (33,9)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	18 (52,9)	1,575 (0,549; 4,521); 0,3985	1,271 (0,719; 2,246); 0,4351	0,1127 (-0,146; 0,372); 0,3935	0,847 (0,381; 1,883); 0,6831
Ofatumumab	24	10 (41,7)				

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
PCYC-1112-CA (18 Monate), jegliches SUE ^b						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	108 (55,4)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	36 (57,1)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	20 (58,8)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b..
CLL3001, jegliches SUE						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	287	151 (52,6)	1,419 (1,021; 1,971); 0,037	1,198 (1,01; 1,422); 0,0449	0,0871 (0,006; 0,169); 0,0361	1,173 (0,925; 1,487); 0,1883
BR + Placebo	287	126 (43,9)				
PCYC-1112-CA (9 Monate), UE, die zum Therapieabbruch führten						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	16 (8,2)	0,978 (0,474; 2,016); 0,9512	0,979 (0,504; 1,902); 1,000	0,0017 (-0,057; 0,053); 0,9512	0,779 (0,387; 1,569); 0,4844
Ofatumumab	191	16 (8,4)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	3 (4,8)	0,393 (0,097; 1,595); 0,1912	0,422 (0,114; 1,557); 0,2054	-0,0653 (-0,16; 0,029); 0,1767	0,359 (0,093; 1,394); 0,139
Ofatumumab	62	7 (11,3)				

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	3 (8,8)	0,677 (0,125; 3,683); 0,6521	0,706 (0,156; 3,204); 0,6838	-0,0368 (-0,1998; 0,126); 0,6586	0,447 (0,086; 2,321); 0,3383
Ofatumumab	24	3 (12,4)				
PCYC-1112-CA (18 Monate), UE, die zum Therapieabbruch führten ^b						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	25 (12,8)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	5 (7,9)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	3 (8,8)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
CLL3001, UE, die zum Therapieabbruch führten						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	287	41 (14,3)	1,283 (0,758; 2,096); 0,3199	1,242 (0,81; 1,906); 0,3834	0,0279 (-0,027; 0,083); 0,3186	1,158 (0,731; 1,833); 0,5327
BR + Placebo	287	33 (11,5)				
PCYC-1112-CA (9 Monate), UE, die zum Tod führten						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	12 (6,2)	0,717 (0,33; 1,559); 0,4016	0,735 (0,357; 1,511); 0,4373	-0,0222 (-0,074; 0,0296); 0,4001	0,564 (0,264; 1,204); 0,1387
Ofatumumab	191	16 (8,4)				

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	6 (9,5)	0,982 (0,299; 3,23); 0,9767	0,984 (0,336; 2,886); 1,0	-0,0015 (-0,105; 0,102); 0,9767	0,721 (0,229; 2,269); 0,5766
Ofatumumab	62	6 (9,7)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	1 (2,9)	0,212 (0,021; 2,177); 0,1918	0,235 (0,026; 2,128); 0,2966	-0,0956 (-0,2396; 0,0484); 0,1932	0.190 (0,020; 1,830); 0,1507
Ofatumumab	24	3 (12,5)				
PCYC-1112-CA (18 Monate), UE, die zum Tod führten						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	16 (8,2)	0,98 (0,47; 2,02); 0,951	0,98 (0,50; 1,90); 1,000	-0,001 (-0,06; 0,05); 0,951	0,849 (0,424; 1,698); 0,6430
Ofatumumab	191	16 (8,4)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	6 (9,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	1 (2,9)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
CLL3001, UE, die zum Tod führten						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	287	19 (6,6)	1,059 (0,544; 2,063); 0,8651	1,056 (0,566; 1,969); 1,0	0,0035 (-0,037; 0,044); 0,8650	0,926 (0,484; 1,77); 0,8158
BR + Placebo	287	18 (6,3)				

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
PCYC-1112-CA (9 Monate), jegliches UE ≥ CTC-Grad 3						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	111 (56,9)	1,483 (0,993; 2,215); 0,0543	1,208 (0,995; 1,466); 0,0665	0,098 (-0,001; 0,197); 0,0528	1,052 (0,794; 1,395); 0,7227
Ofatumumab	191	90 (47,1)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	35 (55,6)	0,903 (0,445; 1,883); 0,7771	0,957 (0,705; 1,299); 0,8572	-0,0251 (-0,199; 0,149); 0,777	0,694 (0,43; 1,12); 0,1345
Ofatumumab	62	36 (51,1)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	23 (67,6)	1,769 (0,602; 5,197); 0,2994	1,249 (0,808; 1,930] 0,4108	0,1348 (-0,119; 0,389); 0,2981	1,002 (0,502; 2,0); 0,9946
Ofatumumab	24	13 (54,2)				
PCYC-1112-CA (18 Monate), jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 ^b						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	132 (67,7)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	44 (69,8)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	24 (70,6)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
CLL3001, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 ^c						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	287	241 (84,0)	1,298 (0,846; 1,993); 0,2322	1,048 (0,971; 1,131); 0,2767	0,0383 (-0,024; 0,101); 0,2309	1,065 (0,887; 1,279); 0,5001
BR + Placebo	287	230 (80,1)				
PCYC-1112-CA (9 Monate), jegliches SUE ≥ CTC-Grad 3						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	69 (35,4)	1,354 (0,882; 20,809); 0,1663	1,229 (0,917; 1,647); 0,1910	0,0659 (-0,027; 0,1588); 0,1644	0,963 (0,673; 1,379); 0,8370
Ofatumumab	191	55 (28,8)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	20 (31,7)	0,977 (0,461; 2,071); 0,9511	0,984 (0,590; 1,641); 1,000	-0,0051 (-0,1687; 0,1584); 0,9511	0,658 (0,347; 1,247); 0,1979
Ofatumumab	62	20 (32,3)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	16 (47,1)	1,244 (0,434; 3,572); 0,6844	1,129 (0,624; 2,043); 0,7908	0,0539 (-0,2050; 0,3129); 0,6832	0,736 (0,325; 1,668); 0,4629
Ofatumumab	24	10 (41,7)				
PCYC-1112-CA (18 Monate), jegliches SUE ≥ CTC-Grad 3 ^b						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	95 (48,7)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	31 (49,2)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	20 (58,8)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
CLL3001, jegliches SUE ≥ CTC-Grad 3						
Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	287	130 (45,3)	1,414 (1,013; 1,974); 0,042	1,226 (1,007; 1,494); 0,05098	0,0836 (0,0034; 0,1638); 0,0410	1,210 (0,936; 1,565); 0,1458
BR + Placebo	287	106 (36,9)				
a: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren. Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i>. b: Zum 18-Monats-Datenschnitt wurden für die Studie PCYC-1112-CA lediglich Daten für den Ibrutinib-Arm erhoben. Eine Darstellung von Effektschätzern ist daher an dieser Stelle nicht möglich. c: Von den UE mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 waren im BR + Ibrutinib-Arm 19 (6,6 %) und im BR + Placebo-Arm 18 (6,3 %) vom Schweregrad 5. AE: adverse event; BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erhoben; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i> SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [110-112]						

Tabelle 4-76: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignissen $\geq$ CTC-Grad 3 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis ≥ CTC-Grad 3				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
PCYC-1112-CA (9 Monate)						
Neutropenie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	32 (16,4)	1,246 (0,711; 2,183); 0,4424	1,206 (0,748; 1,943); 0,4782	0,028 (-0,043; 0,099); 0,4411	0.982 (0.581, 1.658); 0.9448
Ofatumumab	191	26 (13,6)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	8 (12,7)	0,756 (0,277; 2,065); 0,5857	0,787 (0,333; 1,862); 0,6195	-0,0343 (-0,157; 0,089); 0,5848	0,594 (0,229; 1,543); 0,2847
Ofatumumab	62	10 (16,1)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	8 (23,5)	2,154 (0,507; 9,147); 0,2984	1,882 (0,556; 6,374); 0,3334	0,1103 (-0,842; 0,305); 0,2664	1,661 (0,437; 6,319); 0,4568
Ofatumumab	24	3 (12,5)				
Pneumonie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	16 (8,2)	1,463 (0,66; 3,239); 0,3486	1,425 (0,679; 2,99); 0,426	0,0245 (-0,026; 0,075); 0,3448	1,132 (0,522; 2,456); 0,7542
Ofatumumab	191	11 (5,8)				

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis ≥ CTC-Grad 3				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	3 (4,8)	0,983 (0,191; 5,07); 0,984	0,984 (0,207; 4,69); 1,0	-0,0008 (-0,076; 0,074); 0,984	0,81 (0,163; 4,026); 0,7964
Ofatumumab	62	3 (4,8)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	6 (17,6)	4,929 (0,553; 43,935); 0,153	4,235 (0,544; 32,949); 0,2209	0,1348 (-0,016; 0,286); 0,0802	2,911 (0,344; 24,655); 0,3269
Ofatumumab	24	1 (4,2)				
Thrombozytopenie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	11 (5,6)	1,367 (0,538; 3,478); 0,5111	1,347 (0,554; 3,275); 0,6395	0,0145 (-0,029; 0,058); 0,5087	1,207 (0,483; 3,02); 0,6872
Ofatumumab	191	8 (4,2)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	4 (6,3)	0,983 (0,235; 4,118); 0,9813	0,984 (0,257; 3,762); 1,0	-0,001 (-0,087; 0,085); 0,9813	0,997 (0,247; 4,023); 0,9971
Ofatumumab	62	4 (6,5)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	1 (2,9)	n. b. (0,0; n. b.); 0,9636	n. b. (n. b.); 1,0	0,0294 (-0,027; 0,086); 0,3101	0,000000211 (0,0; n. b.); 0,9976
Ofatumumab	24	0 (0,0)				

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis ≥ CTC-Grad 3				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Anämie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	9 (4,6)	0,568 (0,242; 1,331); 0,1927	0,588 (0,264; 1,31); 0,2108	-0,0324 (-0,081; 0,016); 0,1879	0,502 (0,218; 1,155); 0,1049
Ofatumumab	191	15 (7,9)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	3 (4,8)	0,294 (0,076; 1,145); 0,0776	0,328 (0,093; 1,155); 0,0756	-0,0975 (-0,1998; 0,005); 0,0615	0,276 (0,074; 1,024); 0,0543
Ofatumumab	62	9 (14,5)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	3 (8,8)	1,065 (0,164; 6,912); 0,9478	1,059 (0,191; 5,861); 1,0	0,0049 (-0,1411; 0,151); 0,9475	0,897 (0,15; 5,373); 0,9048
Ofatumumab	23	2 (8,3)				
PCYC-1112-CA (18 Monate) ^b						
Neutropenie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	38 (19,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	11 (17,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis ≥ CTC-Grad 3				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	8 (23,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Pneumonie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	24 (12,3)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	5 (7,9)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	7 (20,6)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Thrombozytopenie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	11 (5,6)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	4 (6,3)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	1 (2,9)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Anämie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	12 (6,2)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis ≥ CTC-Grad 3				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	4 (6,3)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	3 (8,8)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
CLL3001						
Neutropenie						
BR + Ibrutinib	287	154 (53,7)	1,134 (0,817; 1,574); 0,4523	1,062 (0,908; 1,243); 0,5039	0,0314 (-0,050; 0,113); 0,4519	1,063 (0,845; 1,336); 0,603
BR + Placebo	287	145 (50,5)				
Thrombozytopenie						
BR + Ibrutinib	287	43 (15,0)	1,0 (0,632; 1,582); 1,0	1,0 (0,677; 1,477); 1,0	0,0 (-0,058; 0,058); 1,0	0,99 (0,647; 1,513); 0,9613
BR + Placebo	287	43 (15,0)				
Febrile Neutropenie						
BR + Ibrutinib	287	34 (11,8)	1,473 (0,849; 2,553); 0,1681	1,417 (0,862; 2,327); 0,2123	0,0348 (-0,014; 0,084); 0,1654	1,39 (0,824; 2,346); 0,2168
BR + Placebo	287	24 (8,4)				
Pneumonie						
BR + Ibrutinib	287	22 (7,7)	1,052 (0,565; 1,958); 0,8740	1,048 (0,589; 1,862); 1,0	0,0035 (-0,0396; 0,047); 0,874	0,994 (0,546; 1,809); 0,9849
BR + Placebo	287	21 (7,3)				

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis ≥ CTC-Grad 3				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Verringerte Neutrophilenzahl						
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	1,264 (0,581; 2,75); 0,5550	1,25 (0,596; 2,623); 0,6941	0,0105 (-0,024; 0,045); 0,5541	1,224 (0,573; 2,616); 0,6016
BR + Placebo	287	12 (4,2)				
Anämie						
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	0,414 (0,194; 0,887); 0,0233	0,435 (0,211; 0,897); 0,3	-0,0453 (-0,083; 0,007); 0,0192	0,426 (0,203; 0,895); 0,0243
BR + Placebo	287	23 (8,0)				
a: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren. Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: Zum 18-Monats-Datenschnitt wurden für die Studie PCYC-1112-CA lediglich Daten für den Ibrutinib-Arm erhoben. Eine Darstellung von Effektschätzern ist daher an dieser Stelle nicht möglich. AE: adverse event; BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erhoben; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [112, 113]						

Tabelle 4-77: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
PCYC-1112-CA (9 Monate)						
Pneumonie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	17 (8,7)	1,425 (0,661; 3,07); 0,3662	1,388 (0,681; 2,827); 0,4412	0,0244 (-0,028; 0,0768); 0,3629	1,088 (0,515; 2,296); 0,8252
Ofatumumab	191	12 (6,3)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	5 (7,9)	1,25 (0,319; 4,891); 0,7485	1,23 (0,346; 4,368); 1,0	0,0148 (-0,076; 0,105); 0,7478	0,888 (0,235; 3,361); 0,8616
Ofatumumab	62	4 (6,5)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	6 (17,6)	4,929 (0,553; 43,935); 0,153	4,235 (0,544; 32,949); 0,2209	0,1348 (-0,016; 0,286); 0,0802	2,911 (0,344; 24,665); 0,3269
Ofatumumab	24	1 (4,2)				
PCYC-1112-CA (18 Monate) ^b						
Pneumonie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	27 (13,8)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	9 (14,3)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	8 (23,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
CLL3001						
Febrile Neutropenie						
BR + Ibrutinib	287	27 (9,4)	1,251 (0,695; 2,253); 0,4559	1,227 (0,716; 2,103); 0,5506	0,0174 (-0,028; 0,063); 0,4549	1,185 (0,675; 2,082); 0,5548
BR + Placebo	287	22 (7,7)				
Pneumonie						
BR + Ibrutinib	287	20 (7,0)	0,949 (0,503; 1,791); 0,8713	0,952 (0,528; 1,718); 1,0	-0,0035 (-0,046; 0,039); 0,8712	0,905 (0,49; 1,67); 0,7484
BR + Placebo	287	21 (7,3)				
a: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren. Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> .						
b: Zum 18-Monats-Datenschnitt wurden für die Studie PCYC-1112-CA lediglich Daten für den Ibrutinib-Arm erhoben. Eine Darstellung von Effektschätzern ist daher an dieser Stelle nicht möglich.						
AE: adverse event; BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erhoben; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						
Quelle: [112, 113]						

Population 1a:

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (96,9 % gegenüber 97,2 %). Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 1,419 (1,021; 1,971); $p = 0,037$; RR (95 %-KI): 1,198 (1,01; 1,422); $p = 0,0449$; RD (95 %-KI): 0,0871 (0,006; 0,169); $p = 0,0361$; HR (95 %-KI): 1,173 (0,925; 1,487); $p = 0,1883$].

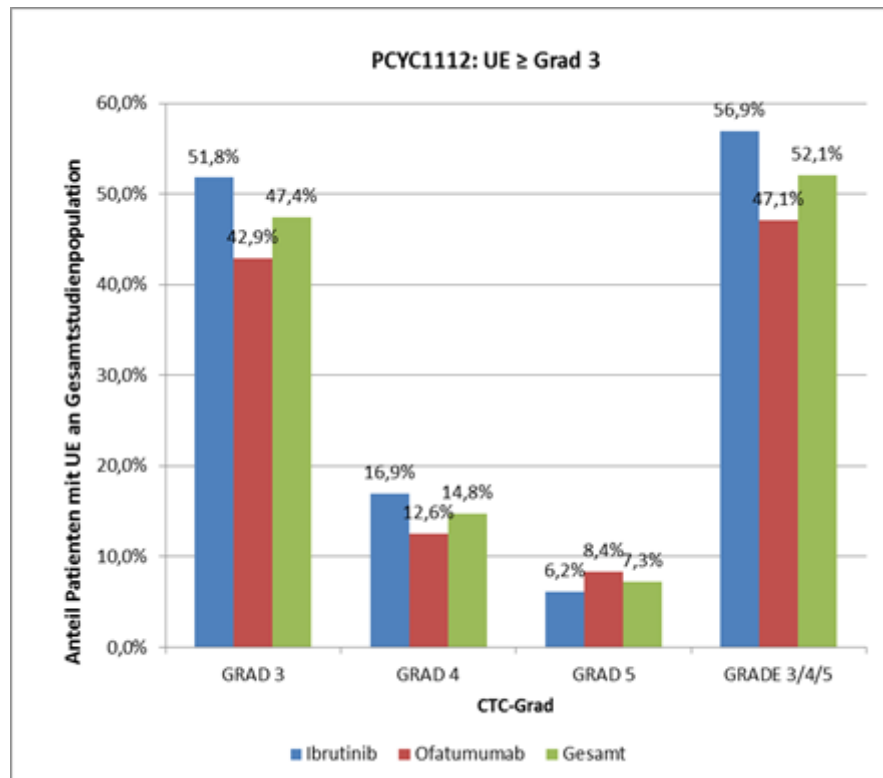
Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht wesentlich unterschiedlich.

Die Nebenwirkungen Neutropenie, Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Pneumonie und verringerte Neutrophilenzahl mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsarmen. Das Risiko das unerwünschte Ereignis Anämie mit einem CTC-Grad von mindestens drei zu erleiden, war im BR + Placebo-Arm (8,0 %) höher als im BR + Ibrutinib-Arm (3,5 %) [OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); $p = 0,0$; RR (95 %-KI): 0,435 (0,211; 0,897); $p = 0,3$; RD (95 %-KI): -0,0453 (-0,083; 0,007); $p = 0,0192$; HR (95 %-KI): 0,426; (0,203; 0,895); $p = 0,0243$]. Das Auftreten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse febrile Neutropenie (9,4 % gegenüber 7,7 %) und Pneumonie (7,0 % gegenüber 7,3 %) war zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

Population 1b:9-Monats-Datenschnitt

Sowohl bei der Gesamtpopulation als auch bei der Subpopulation der doppelt refraktären Teilnehmer trat in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Teilnehmer ein unerwünschtes Ereignis auf (Gesamtpopulation: 99,5 % gegenüber 97,9 % im Ofatumumab-Arm; Subpopulation doppelt refraktär: 100 % im Ibrutinib-Arm gegenüber 95,8 %). Bezogen auf die Gesamtpopulation hatten Teilnehmer, die dem Ibrutinib-Arm zugeordnet waren statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gegenüber Ofatumumab zugeordneten Teilnehmern (1,5 % gegenüber 30,4 %) [OR (95 %-KI): 1,629 (1,071; 2,479); $p = 0,0227$; RR (95 %-KI): 1,368 (1,042; 1,795); $p = 0,026$; RD (95 %-KI): 0,1117 (0,017; 0,207); $p = 0,0213$; HR (95 %-KI): 1,090 (0,775; 1,534); $p = 0,6190$]. Bei den doppelt refraktären Teilnehmern hatten 52,9 % in der Ibrutinib-Gruppe und 41,7 % in der Ofatumumab-Gruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Hierfür konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen belegt werden. Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch oder Tod führte sowie jegliches unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei zu erleiden, war sowohl bei der Gesamtpopulation als auch bei der Subpopulation der doppelt refraktären in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich hoch und unterschied sich statistisch nicht.

Die unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei, die bei mindestens fünf Prozent der Gesamt- oder Subpopulation aufgetreten ist, waren Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie und Anämie. Bei keinem der genannten unerwünschten Ereignisse ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei beiden Populationen feststellen. Das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei war Neutropenie (16,4 % vs. 13,6 %). Das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pneumonie trat in der Ibrutinib-Gruppe bei 8,7 % der Teilnehmer auf und in der Ofatumumab-Gruppe bei 6,3 % der Teilnehmer. Auch bei diesem unerwünschten Ereignis bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.



Quelle: [114]

Abbildung 4-14: Detaildarstellung UE $\geq$ CTC Grad 3, Gesamtpopulation PCYC-1112-CA

Wie aus Abbildung 4-14 ersichtlich wird, zeigten 51,8 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms und 42,9 % der Teilnehmer des Ofatumumab-Arms Nebenwirkungen mit Grad drei. Wesentlich seltener traten Nebenwirkungen der Grade vier und fünf auf. Hier zeigten 16,9 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms und 12,6 % der Teilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Nebenwirkung mit Grad vier, wohingegen nur 6,2 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms und 8,4 % der Teilnehmer des Ofatumumab-Arms Nebenwirkungen mit Grad fünf aufwiesen. Demzufolge zeigte sich bei den unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Grad von mindestens drei, dass der Großteil der unerwünschten Ereignisse in Grad drei auftrat und nur wenige Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von vier oder fünf erlitten.

18-Monats-Datenschnitt

Für die Teilnehmer in der Ofatumumab-Gruppe wurden keine Daten zu den unerwünschten Ereignissen nach 18 Monaten erhoben, weshalb keine Effektschätzer für den 18-Monats-Datenschnitt berichtet werden können.

Population 2:9-Monats-Datenschnitt

Bei nahezu jedem Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion der Studie PCYC-1112-CA wurde zum Zeitpunkt einer medianen Studiendauer von neun Monaten ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (100 vs. 96,8 %). Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch oder zum Tod führte, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie eine Nebenwirkung mit einem CTC-Schweregrad von mindestens drei zu erleiden, war in beiden Behandlungsarmen für Teilnehmer mit einer 17p-Deletion nicht signifikant unterschiedlich.

Das unerwünschte Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei, welches am häufigsten auftrat, war Neutropenie (12,7 vs. 16,1 %). Zwischen der Ibrutinib- und Ofatumumab-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Nebenwirkungen Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie und Anämie. Das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pneumonie trat bei 7,9 % der Ibrutinib behandelten und bei 6,5 % der Ofatumumab behandelten Studienteilnehmer auf. Es liegt auch bei dieser Nebenwirkung kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-78: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
PCYC-1112-CA (9 Monate)						
Schwere Blutung						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	2 (1,0)	0,65 (0,11; 3,93); 0,681	0,65 (0,11; 3,86); 0,681	0,01 (-0,03; 0,02); 0,682	0,549 (0,09; 3,33); 0,5146
Ofatumumab	191	3 (1,6)				
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	0 (0)	0,00 (0,00; n. b.) 0,9592	n. b. (n. b.); 0,4960	-0,0161 (-0,48; 0,02); 0,3134	n. b. (n. b.); 0,9975
Ofatumumab	62	1 (1,6)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	1 (2,9)	0,00 (0,00; n. b.) 0,9636	n. b. (n. b.); 1,00	0,0294 (-0,0274; 0,086); 0,3101	n. b. (0,0; n. b.); 0,9985
Ofatumumab	24	0 (0,0)				
Intrakranielle Blutung						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	1 (0,5)	n. b.	n. b.	0,01 (0; 0,02); 0,158	n. b.
Ofatumumab	191	0 (0,0)				

Arm	Anzahl analy- sierter Studien- teilnehmer (<i>Safety</i> - Population)	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Ofatumumab	62	0 (0,0)				
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	1 (2,9)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Ofatumumab	24	0 (0,0)				
PCYC-1112-CA (18 Monate) ^b						
Schwere Blutung						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	5 (2,6)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	2 (5,9)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Intrakranielle Blutung						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	195	2 (1,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Subpopulation del17p						
Ibrutinib	63	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Arm	Anzahl analy- sierter Studien- teilnehmer (<i>Safety</i> - Population)	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse				
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation doppelt refraktär						
Ibrutinib	34	2 (5,9)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
CLL3001						
Schwere Blutung						
BR + Ibrutinib	287	11 (3,8)	2,248 (0,771; 6,5549; 0,1379	2,20 (0,774; 6,252); 0,2037	0,0209 (-0,006; 0,04789); 0,1274	2,093 (0,727; 6,028); 0,1709
BR + Placebo	287	5 (1,7)				
Intrakranielle Blutung						
BR + Ibrutinib	287	1 (0,3)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				
a: HR beruht auf Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren. Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: Zum 18-Monats-Datenschnitt wurden für die Studie PCYC-1112-CA lediglich Daten für den Ibrutinib-Arm erhoben. Eine Darstellung von Effektschätzern ist daher an dieser Stelle nicht möglich. AE: adverse event; BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erhoben; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [112, 113]						

Population 1a:

In der Studie CLL3001 trat bei 3,8 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms sowie bei 1,7 % der Studienteilnehmer des Placebo-Arms eine schwere Blutung auf. Sowohl die Häufigkeit als auch die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen.

Eine intrakranielle Blutung trat bei einem Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und bei keinem Teilnehmer des BR + Placebo-Arms auf.

Population 1b:

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA in beiden Studiengruppen schwere Blutungen beobachtet (1,0 % vs. 1,6 %). Bei einem Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (0,5 %) trat eine intrakranielle Blutung auf. Dieses Ereignis wurde im Ofatumumab-Arm nicht beobachtet. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

In der Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer trat bei einem Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine schwere Blutung auf (2,9 %). Im Ofatumumab-Arm trat dieses Ereignis nicht in der Subpopulation auf. Der Unterschied war nicht signifikant.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden, als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 5,3 Monate bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 4,3 Monate). Diese verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab geht gleichzeitig auch mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einher.

Die in Tabelle 4-78 aufgeführten Ergebnisse sind nicht für die Behandlungsdauer adjustiert. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abzuschätzen, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten bestimmt. Bei der Analyse wurde die Dauer bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ermittelt und die Rate bezogen auf 100 Patienten-Monate errechnet. Diese Analysen waren präspezifiziert und sind im statistischen Analyse Plan aufgenommen [80].

Population 2:

Für Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA, die eine 17p-Deletion auf weisen, wurden zur medianen Studiendauer von neun Monaten ein Auftreten von schweren Blutungen bei einem der Teilnehmer des Ofatumumab-Arms berichtet (1,6 %). Im Ibrutinib-Arm trat ein solches Ereignis in dieser Population nicht auf.

Expositionsadjustierte Inzidenzraten der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-79: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht der Nebenwirkungen

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR ^a	Differenz (95 %-KI); p-Wert ^b
PCYC-1112-CA (9 Monate)				
jegliches UE				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	194	202,51	-57,53 (-104,45; -10,62); 0,01624
Ofatumumab	191	187	260,04	
Jegliches SUE				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	81	6,07	-2,03 (-4,5; 0,44); 0,10665
Ofatumumab	191	58	8,10	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	16	0,95	-1,00 (-2,7; 0,06); 0,0653
Ofatumumab	191	16	1,96	
UE, die zum Tod führten				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	12	0,72	-1,24 (-2,28; -0,20); 0,01939
Ofatumumab	191	16	1,96	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	111	10,41	-4,51 (-8,15; -0,87); 0,01511
Ofatumumab	191	90	14,92	
CLL3001				
jegliches UE				
BR + Ibrutinib	287	278	89,342	-10,178 (-25,883; 5,528); 0,2040
BR + Placebo	287	279	99,520	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR ^a	Differenz (95 %-KI); p-Wert ^b
jegliches SUE				
BR + Ibrutinib	287	150	5,183	0,559 (-0,60; 1,72); 0,3445
BR + Placebo	287	125	4,623	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
BR + Ibrutinib	287	41	0,998	0,057 (-0,386; 0,500); 0,8001
BR + Placebo	287	33	0,940	
UE, die zum Tod führten				
BR + Ibrutinib	287	19	0,456	-0,054 (-0,366; 0,258); 0,7354
BR + Placebo	287	18	0,510	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				
BR + Ibrutinib	287	241	18,789	0,459 (-2,893; 3,812); 0,7882
BR + Placebo	287	230	18,330	
a: EAIR repräsentiert die Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis dividiert durch 100 Patientenmonate unter Risiko für das jeweilige Ereignis. Falls ein Ereignis bei einem Studienteilnehmer mehrfach auftrat, wurde dieser Teilnehmer nur einmal gezählt. b: Differenz = EAIR (Intervention) – EAIR (Kontrolle): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib. Konfidenzintervall und p-Wert basieren auf der Wald-Methode (<i>normal approximation</i>). BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; EAIR: Expositionsadjustierte Inzidenzrate; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [80] Table 1, Table 3; [115] Table TMEAIR01				

Tabelle 4-80: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUE und UE von besonderem Interesse

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR ^a	Differenz (95 %-KI); p-Wert ^b
PCYC-1112-CA (9 Monate)				
SUE: Pneumonie				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	17	1,05	-0,44 (-1,42; 0,54); 0,374
Ofatumumab	191	12	1,48	
UE von besonderem Interesse: schwere Blutung				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	2	0,12	-0,25 (-0,70; 0,20); 0,2781
Ofatumumab	191	3	0,367	
UE von besonderem Interesse: intrakranielle Blutung				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	1	0,06	0,06 (-0,06; 0,18); 0,31731
Ofatumumab	191	0	0,00	
CLL3001				
SUE: Febrile Neutropenie				
Ibrutinib + BR	287	27	0,69	0,04 (-0,336; 0,417) 0,8332
Placebo + BR	287	22	0,65	
SUE: Pneumonie				
Ibrutinib + BR	287	20	0,499	-0,126 (-0,471; 0,220) 0,4753
Placebo + BR	287	21	0,625	
UE von besonderem Interesse: schwere Blutung				
Ibrutinib + BR	287	11	0,271	0,128 (-0,075; 0,331) 0,2176
Placebo + BR	287	5	0,143	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR ^a	Differenz (95 %-KI); p-Wert ^b
a: EAIR repräsentiert die Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis dividiert durch 100 Patientenmonate unter Risiko für das jeweilige Ereignis. Falls ein Ereignis bei einem Studienteilnehmer mehrfach auftrat, wurde dieser Teilnehmer nur einmal gezählt. b: Differenz = EAIR (Intervention) – EAIR (Kontrolle); negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib. Konfidenzintervall und p-Wert basieren auf der Wald-Methode (<i>normal approximation</i>). BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; EAIR: Expositionsadjustierte Inzidenzrate; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [80] Table 1, Table 3 ; [116]				

Tabelle 4-81: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht der Nebenwirkungen $\geq$ CTC-Grad 3 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) mit einer EAIR $\geq$ 1,00 in mind. einem Therapiearm

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR ^a	Differenz (95 %-KI); p-Wert ^b
PCYC-1112-CA (9 Monate)				
Neutropenie				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	32	2,12	-1,34 (-2,86; 0,18); 0,08293
Ofatumumab	191	26	3,46	
Pneumonie				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	16	0,98	-0,38 (-1,31; 0,56); 0,430
Ofatumumab	191	11	1,36	
Anämie				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	195	9	0,55	-1,35 (-2,38; -0,32); 0,01007
Ofatumumab	191	15	1,90	
CLL3001				
Neutropenie				
BR + Ibrutinib	287	154	6,905	-0,010 (-1,577; 1,557); 0,9900
BR + Placebo	287	145	6,915	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR ^a	Differenz (95 %-KI); p-Wert ^b
Thrombozytopenie				
BR + Ibrutinib	287	43	1,211	-0,124 (-0,663; 0,415); 0,6516
BR + Placebo	287	43	1,335	
a: EAIR repräsentiert die Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis dividiert durch 100 Patientenmonate unter Risiko für das jeweilige Ereignis. Falls ein Ereignis bei einem Studienteilnehmer mehrfach auftrat, wurde dieser Teilnehmer nur einmal gezählt. b: Differenz = EAIR (Intervention) – EAIR (Kontrolle): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib. Konfidenzintervall und p-Wert basieren auf der Wald-Methode (<i>normal approximation</i>). BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; EAIR: Expositionsadjustierte Inzidenzrate; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [117] Table TMEAIR03; [80] Table 3				

Population 1a:

Die Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten zeigten für die Studie CLL3001, dass die Hinzunahme von Ibrutinib zur Hintergrundtherapie mit BR nicht zur einer der unerwünschten Ereignisse geführt hat. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Studienteilnehmern, die BR + Ibrutinib und Teilnehmern, die BR + Placebo erhalten hatten.

Als UE von besonderem Interesse wies die schwere Blutung nach Adjustierung eine höhere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm auf, diese war jedoch nicht statistisch signifikant. Während sich für das SUE febrile Neutropenie nach Adjustierung eine höhere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm zeigte, zeigte sich für das SUE Pneumonie hingegen eine geringere Inzidenzrate im Interventions-Arm als im Kontroll-Arm. Beides war jedoch nicht statistisch signifikant.

Population 1b:

Bei Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA zu einer medianen Studiendauer von 9 Monaten für die Kategorien *jegliches UE*, *UE, die zum Tod führten* und *jegliches UE ≥ CTC-Grad 3* eine statistisch signifikant geringere Inzidenz bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms (Tabelle 4-79).

Da nahezu alle Teilnehmer in beiden Studienarmen im Studienverlauf ein unerwünschtes Ereignis erlitten, ist der signifikante Vorteil, den Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms nach Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums haben zu vernachlässigen [Differenz EAIR (95 %-KI): -57,53 (-104,45; -10,62); $p = 0,01624$]. Für das Ereignis *UE, die zum Tod führten* bestätigte die expositionsadjustierte Inzidenzrate das Ergebnis, dass Patienten des Ibrutinib-Arms seltener an einem UE versterben als Patienten des Kontroll-Arms [Differenz EAIR (95 %-KI): -1,24 (-2,28; -0,20); $p = 0,01939$]. Für das Auftreten von *jeglichem UE $\geq$ CTC-Grad 3* konnte gezeigt werden, dass der signifikante Nachteil der Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten nur durch den längeren Beobachtungszeitraum entstanden war, da die expositionsadjustierte Inzidenzrate für dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant unter der Rate für den Ofatumumab-Arm lag [Differenz EAIR (95 % KI): -4,51 (-8,15; -0,87); $p = 0,01511$].

Bei den unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 zeigte sich nach Adjustierung der Inzidenzraten, dass auch hier der Expositionszeitraum dazu geführt hatte, die Häufigkeit der Ereignisse zu überschätzen. In der nicht für die expositionsadjustierten Auswertung hatten die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine größere Chance, die unerwünschten Ereignisse *Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie* und *Anämie* zu erleiden. Nach Adjustierung zeigte sich für diese Ereignisse eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm. Für Anämien war das Ergebnis statistisch signifikant [Differenz EAIR (95 % KI): -1,35 (-2,38; -0,32); $p = 0,01007$].

Auch das Ereignis *jegliches SUE*, das bei Nichtberücksichtigung des Expositionszeitraums signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms auftrat, wies nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate bei Teilnehmern des Interventions-Arms als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms auf [Differenz EAIR (95 % KI): -2,03 (-4,5; 0,44); $p = 0,10665$]. Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Als UE von besonderem Interesse wies auch die schwere Blutung nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm auf, dies jedoch nicht statistisch signifikant. Intrakranielle Blutungen traten auch nach Berücksichtigung der Expositionszeit bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms geringfügig häufiger auf als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms, dies war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. Für das SUE *Pneumonie* trat nach Adjustierung ebenfalls eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm auf, diese war jedoch nicht statistisch signifikant.

Population 2:

Für Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion wurden keine expositionsadjustierten unerwünschten Ereignisse berechnet.

Dauer und Folgen der unerwünschten Ereignisse

Population 1a:

Eine Analyse der Dauer und des Outcomes der schwerwiegenden Nebenwirkungen im Behandlungsarm BR + Ibrutinib der Studie CLL3001 zeigte, dass sich die Mehrzahl der Studienteilnehmer von den Ereignissen wieder erholten und die Nebenwirkungen nur über einen kurzen Zeitraum anhielten. 88 % der Studienteilnehmer erholten sich von ihrer schwerwiegenden Nebenwirkung, welche im Mittel 20 Tage andauerte.

In der Tabelle 4-84 ist eine detaillierte Analyse der schwerwiegenden Ereignisse (SUE) mit Angabe der Dauer bis zur Genesung des SUE aufgeführt. Im BR + Placebo-Arm (MW = 12 Tage) erreichten die Studienteilnehmer acht Tage schneller eine Genesung als im BR + Ibrutinib (MW = 20 Tagen). Weiterhin zeigt sich, dass über alle SUE im BR + Ibrutinib-Arm 88 % der Patienten und im BR + Placebo-Arm mehr als 86,4 % der Patienten vollständig genesen. In der Behandlungsgruppe BR + Ibrutinib verliefen 3,3 % der SUE tödlich und in der BR + Placebo-Gruppe 1,6 % der SUE. Eine detaillierte Betrachtung der SUE mit einer Häufigkeit von $n \geq 5$ mit Angabe der mittleren Zeit bis zur Genesung ist in der Tabelle 4-85 erfasst. Dabei ist ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ersichtlich. Insgesamt wird deutlich, dass der Großteil der SUE wieder vollständig geheilt werden konnten.

Population 1b:

Eine Analyse der Dauer und des Outcomes der schwerwiegenden Nebenwirkungen im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112 zeigte, dass sich Studienteilnehmer zum Großteil von den Ereignissen wieder erholten und dass die Nebenwirkungen nur über einen kurzen Zeitraum anhielten. Mehr als 80 % der Studienteilnehmer erholten sich von ihrer schwerwiegenden Nebenwirkung, welche im Mittel zwölf Tage andauerte.

Tabelle 4-82 zeigt eine detaillierte Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) mit Angabe der mittleren Dauer bis es zu einer Genesung des SUE eintrat. Dabei zeigt sich, dass in der Gesamtzahl aller SUE kein Unterschied in der Dauer bis zur Genesung zwischen Ibrutinib (MW=12 Tage) und Ofatumumab (MW=13 Tage) besteht. Darüber hinaus zeigt sich, dass über alle SUE im Ibrutinib-Arm 80 % der Patienten und im Ofatumumab-Arm etwa 76 % der Patienten wieder vollständig genesen. Zu Todesfällen aufgrund von SUE kam es in 6,7 % der Fälle im Ibrutinib und 13 % der Fälle im Ofatumumab-Arm. In keinem der Endpunkte kam es zu einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ibrutinib und Ofatumumab. Des Weiteren verdeutlicht Tabelle 4-83 eine detaillierte Betrachtung der SUE mit einer Häufigkeit von $N \geq 5$ mit Angabe der mittleren Zeit bis zur Genesung. Dabei zeigen sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und Ofatumumab. Insgesamt wird deutlich, dass ein großer Anteil der SUE wieder vollständig geheilt werden konnten.

Tabelle 4-82: Detaillierte Analyse *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (PCYC-1112-CA)

	Alle SUE		OR (95 %-KI); p-Wert
	Ibrutinib	Ofatumumab	
PCYC-1112-CA			
N	178	123	
Dauer in Tagen MW (SE)	12 (23)	13 (17)	
Genesen (%)	143 (80,3 %)	94 (76,4 %)	1,26 (0,72, 2,20); 0,42
Nicht genesen (%)	13 (7,3 %)	7 (5,7 %)	1,31 (0,51; 3,37), 0,58
Genesen mit Folgeerscheinungen (%)	10 (5,6 %)	6 (4,9 %)	1,16 (0,41; 3,28), 0,78
Tödlich (%)	12 (6,7 %)	16 (13,0 %)	0,48 (0,22; 1.06); 0,07
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; SE: StandardfehlerQuelle: [114]			

Tabelle 4-83: Detaillierte Analyse *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* mit $n \geq 5$ (PCYC-1112-CA)

	Pneumonie		Fieber		Vorhofflimmern	
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ofatumumab
PCYC-1112-CA						
N	20	13	10	5	9	1
Dauer in Tagen MW (SE)	9 (7)	12 (7)	9 (5)	7 (3)	2 (1)	-
Genesen (%)	16 (80,0)	7 (53,8)	10 (100)	4 (80,0)	8 (88,9)	1 (100)
Nicht genesen (%)	1 (5,0)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Genesen mit Folgeerscheinungen (%)	0 (0)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
Tödlich (%)	3 (15,0)	2 (15,4)	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)

	Lungeninfektion		Harnwegsinfektion		Febrile Neutropenie	
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ofatumumab
PCYC-1112-CA						
N	5	0	5	0	4	8
Dauer in Tagen MW (SE)	14 (7)	-	5 (2)	-	10 (9)	9 (5)
Genesen	5 (100)	-	3 (60)	-	4 (100)	8 (100)
Nicht genesen	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)
Genesen mit Folgeerscheinungen	0 (0)	-	2 (40)	-	0 (0)	0 (0)
Tödlich	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)
	Pneumonie Pseudomonas Aeruginosa		-		-	
	Ibrutinib	Ofatumumab	-	-	-	-
PCYC-1112-CA						
N	5	5	-	-	-	-
Dauer in Tagen MW (SE)	5 (2)	16 (2)	-	-	-	-
Genesen	3 (60)	4 (80,0)	-	-	-	-
Nicht genesen	0 (0)	1 (20,0)	-	-	-	-
Genesen mit Folgeerscheinungen	2 (40)	0 (0)	-	-	-	-
Tödlich	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SE: StandardfehlerQuelle: [114]						

Tabelle 4-84: Detaillierte Analyse *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (CLL3001)

	Alle SUE		OR (95 %-KI); p-Wert
	BR + Ibrutinib	BR + Placebo	
CLL3001			
N	150	125	
Dauer in Tagen MW (SE)	20 (40)	12 (14)	
Genesen (%)	132 (88,0)	108 (86,4)	k. A.
Nicht genesen (%)	4 (2,7)	3 (2,4)	k. A.
Genesen mit Folgeerscheinungen (%)	6 (4,0)	10 (8,0)	k. A.
Tödlich (%)	5 (3,3)	2 (1,6)	k. A.
Fehlend (%)	3 (2,0)	2 (1,6)	k. A.
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; SE: Standardfehler Quelle: [118]			

Tabelle 4-85: Detaillierte Analyse *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* mit $n \geq 5$ (CLL3001)

	Febrile Neutropenie		Pneumonie		Pyrexie	
	BR + Ibrutinib	BR + Placebo	BR + Ibrutinib	BR + Placebo	BR + Ibrutinib	BR + Placebo
CLL3001						
N	27	22	20	21	9	7
Dauer in Tagen MW (SE)	7 (4)	8 (5)	15 (13)	22 (32)	8 (5)	6 (4)
Genesen (%)	27 (100)	19 (86,4)	16 (80,0)	18 (85,7)	9 (100)	7 (100)
Nicht genesen (%)	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)
Genesen mit Folgeerscheinungen (%)	0 (0)	1 (4,5)	2 (10,0)	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)
Tödlich (%)	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fehlend (%)	0 (0)	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

	Vorhofflimmern		Neutropenie		Sepsis	
	BR + Ibrutinib	BR + Placebo	BR + Ibrutinib	BR + Placebo	BR + Ibru- tinib	BR + Placebo
CLL3001						
N	8	2	6	6	6	4
Dauer in Tagen MW (SE)	24 (56)	10 (8)	10 (7)	11 (12)	13 (19)	20 (28)
Genesen (%)	8 (100)	2 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83,3)	4 (100)
Nicht genesen (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)
Genesen mit Folgeerscheinungen (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tödlich (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fehlend (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Tumorlyse- Syndrom		Anämie		-	
	BR + Ibrutinib	BR + Placebo	BR + Ibrutinib	BR + Placebo	-	-
CLL3001						
N	6	1	3	7		
Dauer in Tagen MW (SE)	7 (3)	3 (-)	2 (0)	5 (3)		
Genesen (%)	6 (100)	1 (100)	3 (100)	7 (100)		
Nicht genesen (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Genesen mit Folgeerscheinungen (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Tödlich (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Fehlend (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler Quelle: [118]						

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 der vorliegenden Studien wurde nicht durchgeführt, da diese sich hinsichtlich der Studienpopulation, der Intervention sowie der verwendeten Vergleichstherapie unterschieden. Zudem wurden die vorliegenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib für unterschiedliche Patientenpopulationen herangezogen, so dass auch aus diesem Grund die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheint.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.3.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

PCYC-1112-CA - Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* wurden Analysen der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI-Stadium, *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung, *Bulky Disease* (Tumormasse), Anzahl an Vortherapien, refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie), Vortherapie mit Alemtuzumab del17p, del11q, β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* dargestellt. Als Interaktionstests wurden abhängig vom betrachteten Endpunkt entweder Cox Regressions Modelle mit Interaktionstermen oder Tests auf Homogenität der Effektmaße durchgeführt. Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in den folgenden Tabellen aufgeführt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studie nicht auf Subgruppenanalysen gepowert war und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Resultate sind zudem die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

Die Subgruppenanalysen der Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 beruhen auf Nachberechnungen [Quelle: 68-69; 71-79; 81-95; 97-100; 102-113; 115-118; 144-145].

Mortalität und Morbidität**Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen****Gesamtpopulation**

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben (OSc)		Progressionsfreies Überleben (PFS INV)		Gesamtansprechen (ORR)	
	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2307	0,2523	0,2868	0,0671	0,2772	0,0123
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,9830	0,6786	0,5856	0,8893	0,1891	0,8486
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,5716	0,5607	0,4771	0,7960	0,1137	0,4970
Region (USA vs. Australien vs. Europa)	0,6537	0,8356	0,4986	0,1179	0,0407	0,3474

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben (OSc)		Progressionsfreies Überleben (PFS INV)		Gesamtansprechen (ORR)	
	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,6426	0,1946	0,1495	0,1320	0,9901	0,6312
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,0195	0,0016	0,1137	0,2917	0,1200	0,4234
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7113	0,4974	0,8170	0,4382	0,5952	0,9802
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,6478	0,2792	0,8460	0,2880	0,0822	0,0075
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,1102	0,0510	0,0839	0,4345	0,3766	0,7154
Vorthérapie mit Alem-tuzumab (ja vs. nein)	0,2989	0,3430	0,1295	0,4400	0,0299	0,0293
del17p (ja vs. nein)	0,9127	0,6861	0,2885	0,3837	0,1616	0,1364
del11q (ja vs. nein)	0,7157	0,5956	0,1608	0,0131	0,0926	0,2716
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,3980	0,3188	0,4651	0,2012	0,3419	0,4337

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Alter beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p = 0,0671$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,0123$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,1891$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,1137$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Region beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,0407$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Region beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p = 0,1179$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei Screening beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p = 0,1495$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei den Endpunkten Gesamtüberleben ($p = 0,1946$) und progressionsfreies Überleben ($p = 0,1320$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung bei den Endpunkten progressionsfreies Überleben ($p = 0,1137$) und Gesamtansprechen ($p = 0,1200$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,0195$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung beim Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,0016$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,0822$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,0075$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung bei den Endpunkten Gesamtüberleben ($p = 0,1102$) und progressionsfreies Überleben ($p = 0,0839$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung beim Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,0510$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p = 0,1295$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,0299$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,0293$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del17p

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del17p beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,1616$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del17p beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,1364$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

del11q

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q bei den Endpunkten progressionsfreies Überleben ($p = 0,1608$) und Gesamtansprechen ($p = 0,0926$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p = 0,0131$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, Median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, Median	
9-Monats-Datenschnitt						
Progressionsfreies Überleben						
PCYC-1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>					
	0-II	86	n. e.	83	8,908	0,089 (0,037; 0,214) < 0,0001
	III-IV	109	n. e.	113	7,836	0,166 (0,097; 0,283) < 0,0001
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung					
	0	79	n. e.	80	8,164	0,207 (0,103; 0,416) < 0,0001
	1	116	n. e.	116	7,443	0,100 (0,055; 0,183) < 0,0001

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, Median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, Median	
PCYC-1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab					
	ja	40	n. e.	33	8,098	0,282 (0,116; 0,688) 0,0054
	nein	155	n. e.	163	8,033	0,100 (0,057; 0,174) < 0,0001
	del11q					
	nein	132	n. e.	137	8,098	0,155 (0,090; 0,267) < 0,0001
	ja	63	n. e.	59	6,131	0,071 (0,028; 0,183) < 0,0001
18-Monats-Datenschnitt						
Gesamtüberleben (OSc)						
PCYC-1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>					
	0-II	86	n. e.	83	n. e.	0,925 (0,276; 3,099) 0,8995
	III-IV	109	n. e.	113	n. e.	0,439 (0,244; 0,790) 0,0060

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, Median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, Median	
Progressionsfreies Überleben						
PCYC-1112- CA	Alter					
	< 65 Jahre	77	n. e.	75	8,066	0,077 (0,042; 0,141) < 0,0001
	≥ 65 Jahre	118	n. e.	121	8,131	0,141 (0,092; 0,216) < 0,0001
	Region					
	USA	96	n. e.	96	8,066	0,068 (0,038; 0,123) < 0,0001
	Europa	88	n. e.	82	8,131	0,173 (0,109; 0,276) < 0,0001
	Australien	11	n. e.	18	6,492	0,052 (0,007; 0,408) 0,0049
	RAI-Stadium bei Screening					
	0-II	86	n. e.	83	8,164	0,059 (0,030; 0,115) < 0,0001
	III-IV	109	n. e.	113	7,967	0,139 (0,090; 0,215) < 0,0001

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA; Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
PCYC-1112-CA (9 Monate)						
Gesamtüberleben (OSc)						
PCYC-1112-CA	ECOG Peformance-Status bei Randomisierung					
	0	79	n. e.	80	n. e.	1,534 (0,430; 5,478) 0,5097
	1	116	n. e.	116	n. e.	0,259 (0,125; 0,537) 0,0003
	Refraktäre Erkrankung					
	ja	87	n. e.	88	n. e.	0,258 (0,103; 0,648) 0,0039
	nein	108	n. e.	108	n. e.	0,701 (0,311; 1,579) 0,3914

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
Progressionsfreies Überleben						
PCYC-1112- CA	Refraktäre Erkrankung					
	ja	87	n. e.	88	n. e.	0,082 (0,039; 0,175) < 0,0001
	nein	108	n. e.	108	n. e.	0,188 (0,108; 0,329) < 0,0001
PCYC-1112-CA (18 Monate)						
Gesamtüberleben (OSc)						
PCYC-1112- CA	ECOGPerformance-Status bei Randomisierung					
	0	79	n. e.	80	n. e.	1,276 (0,497; 3,276) 0,6119
	1	116	n. e.	116	n. e.	0,279 (0,142; 0,549) 0,0002

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
PCYC-1112- CA	Refraktäre Erkrankung					
	ja	87	n. e.	88	n. e.	0,290 (0,140; 0,604) 0,0009
	nein	108	n. e.	108	n. e.	0,815 (0,391; 1,697) 0,5842
Progressionsfreies Überleben						
PCYC-1112- CA	del11q					
	nein	132	n. e.	137	8,164	0,135 (0,091; 0,202) < 0,0001
	ja	63	n. e.	59	7,836	0,056 (0,027; 0,119) < 0,0001

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt Gesamtansprechen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	ORR	Anzahl Stu- dien- teilnehmer	ORR			
			Anzahl (%)		Anzahl (%)			
PCYC-1112-CA (9 Monate)								
Gesamtansprechen								
PCYC-1112-CA	Geschlecht							
	männlich	129	84 (65,1)	137	29 (21,2)	6,782 (3,880; 11,855) ≤ 0,0001	2,897 (2,058; 4,076) ≤ 0,0001	0,4400 (0,3293; 0,5507) ≤ 0,0001
	weiblich	66	52 (78,8)	59	13 (22,0)	13,538 (5,687; 32,226) ≤ 0,0001	3,508 (2,143; 5,742) ≤ 0,0001	0,5719 (0,4259; 0,7179) ≤ 0,0001
	Ethnizität							
	nicht weiß	21	16 (76,2)	19	2 (10,5)	34,000 (5,457; 211,85) 0,0002	7,600 (2,012; 28,711) ≤ 0,0001	0,6947 (0,4716; 0,9178) ≤ 0,0001
	weiß	174	120 (69,0)	177	40 (22,6)	7,380 (4,540; 11,997) ≤ 0,0001	2,876 (2,161; 3,829) ≤ 0,0001	0,4605 (0,3653; 0,5556) ≤ 0,0001

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	ORR	Anzahl Stu- dien- teilnehmer	ORR			
			Anzahl (%)		Anzahl (%)			
PCYC- 1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung							
	0	79	51 (64,6)	80	20 (25,0)	5,492 (2,740; 11,011) ≤ 0,0001	2,517 (1,673; 3,787) ≤ 0,0001	0,3992 (0,2544; 0,5440) ≤ 0,0001
	1	116	85 (73,3)	116	22 (19,0)	11,591 (6,145; 21,863) ≤ 0,0001	3,624 (2,462; 5,336) ≤ 0,001	0,5447 (0,4338; 0,6556) ≤ 0,0001
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)							
	< 5 cm	71	50 (70,4)	95	27 (28,4)	5,648 (2,837; 11,245) ≤ 0,0001	2,328 (1,645; 3,295) ≤ 0,0001	0,4075 (0,2643; 0,5506) ≤ 0,0001
	≥ 5 cm	124	86 (69,4)	101	15 (14,9)	13,319 (6,748; 26,288) ≤ 0,0001	4,491 (2,786; 7,239) ≤ 0,0001	0,5571 (0,4476; 0,6665) ≤ 0,0001
	del17p							
	nein	132	89 (67,4)	132	30 (22,7)	6,729 (3,869; 11,703) ≤ 0,0001	2,807 (2,013; 3,913) ≤ 0,0001	0,4407 (0,3305; 0,5509) ≤ 0,0001
	ja	63	47 (70,4)	64	12 (18,8)	14,160 (5,858; 34,229) ≤ 0,0001	3,851 (2,285; 6,493) ≤ 0,0001	0,5799 (0,4336; 0,7263) ≤ 0,0001

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	ORR	Anzahl Stu- dien- teilnehmer	ORR			
			Anzahl (%)		Anzahl (%)			
PCYC-1112-CA	del11q							
	nein	132	92 (69,7)	137	36 (26,3)	6,790 (3,928; 11,738) ≤ 0,0001	2,596 (1,028; 3,495) ≤ 0,0001	0,4453 (0,3357; 0,5550) ≤ 0,0001
	ja	63	44 (69,8)	59	6 (10,2)	18,140 (6,635; 49,593) ≤ 0,0001	6,169 (2,854; 13,335) ≤ 0,0001	0,5852 (0,4434; 0,7270) ≤ 0,0001
PCYC-1112-CA (18 Monate)								
Gesamtansprechen								
PCYC-1112-CA	del17p							
	nein	132	108 (81,8)	132	32 (24,2)	13,959 (7,582; 25,697) ≤ 0,0001	3,193 (2,347; 4,345) ≤ 0,0001	0,5706 (0,4698; 0,6712) ≤ 0,0001
	ja	63	54 (85,7)	64	12 (18,8)	35,520 (12,272; 101,25) ≤ 0,0001	4,425 (2,652; 7,384) ≤ 0,0001	0,6966 (0,5889; 0,8243) ≤ 0,0001

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt Gesamtansprechen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilnehmer	ORR	Anzahl Stu- dien- teilnehmer	ORR			
			Anzahl (%)		Anzahl (%)			
PCYC-1112-CA (9 Monate)								
Gesamtansprechen								
PCYC- 1112-CA	Region							
	USA	96	78 (81,3)	96	18 (18,8)	18,861 (9,042; 39,341) ≤ 0,0001	4,196 (2,744; 6,418) ≤ 0,0001	0,6254 (0,5135; 0,7373) ≤ 0,0001
	Europa	88	50 (56,8)	82	22 (26,8)	3,342 (1,720; 6,494) 0,0004	1,948 (1,319; 2,878) 0,0003	0,2897 (0,1402; 0,4391) 0,0001
	Australien	11	8 (72,7)	18	2 (11,1)	21,333 (2,945; 154,55) 0,0025	6,545 (1,687; 25,396) 0,0007	0,6162 (0,3156; 0,9167) ≤ 0,0001
	Vorthherapie mit Alemtuzumab							
	ja	40	21 (52,5)	33	9 (27,3)	3,062 (1,108; 8,461) 0,0309	1,892 (1,023; 3,498) 0,0285	0,2676 (0,0387; 0,4964) 0,0219
	nein	155	115 (74,2)	163	33 (20,2)	10,913 (6,410; 18,580) ≤ 0,0001	3,462 (2,526; 4,745) ≤ 0,0001	0,5345 (0,4398; 0,6293) ≤ 0,0001

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilnehmer	ORR	Anzahl Stu- dien- teilnehmer	ORR			
			Anzahl (%)		Anzahl (%)			
PCYC-1112-CA (18 Monate)								
Gesamtansprechen								
PCYC- 1112-CA	Alter							
	< 65 Jahre	77	69 (89,6)	75	11 (14,7)	47,829 (18,065; 126,64) ≤ 0,0001	5,865 (3,387; 10,158) ≤ 0,0001	0,7433 (0,6359; 0,8508) ≤ 0,0001
	≥ 65 Jahre	118	93 (78,8)	121	33 (27,3)	10,849 (5,766; 20,415) ≤ 0,0001	2,743 (2,036; 3,696) ≤ 0,0001	0,5230 (0,4122; 0,6338) ≤ 0,0001
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)							
	< 5 cm	71	56 (78,9)	95	28 (29,5)	8,571 (4,099; 17,923) ≤ 0,0001	2,514 (1,812; 3,489) ≤ 0,0001	0,4818 (0,3467; 0,6169) ≤ 0,0001
	≥ 5 cm	124	106 (85,5)	101	16 (15,8)	36,911 (17,012; 80,084) ≤ 0,0001	5,190 (3,306; 8,147) ≤ 0,0001	0,7131 (0,6179; 0,8084) ≤ 0,0001
	Vorthherapie mit Alemtuzumab							
	ja	40	28 (70,0)	33	10 (30,3)	6,222 (2,139; 18,101) 0,0008	2,270 (1,326; 3,888) 0,0005	0,4234 (0,2053; 0,6415) 0,0001
	nein	155	134 (86,5)	163	34 (20,9)	24,477 (13,253; 45,206) ≤ 0,0001	3,915 (2,894; 5,296) ≤ 0,0001	0,6521 (0,5678; 0,7365) ≤ 0,0001

Subpopulation del17p

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben (OSc)		Progressionsfreies Überleben (PFS (INV))		Gesamtansprechen (ORR) (IRC)	
	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3959	0,4932	0,7613	0,7901	0,9684	0,9660
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5588	0,7989	0,5254	0,5198	0,5970	0,6890
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9926	0,9913	0,9900	0,3612	k. A.	k. A.
Region (USA vs. Europa vs. Australien)	0,4831	0,4993	0,7417	0,3553	0,2844	0,4147
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,9924	0,4863	0,1038	0,2386	0,8099	0,8685
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,4235	0,2565	0,5539	0,2409	0,7230	0,7769
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,8031	0,9946	0,9173	0,8174	0,2192	0,1767
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,7458	0,7801	0,7533	0,7277	0,7230	0,7754
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,2625	0,0589	0,3027	0,9672	0,3949	0,3277
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,5014	0,6614	0,6675	0,8004	0,1412	0,1241

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben (OSc)		Progressionsfreies Überleben (PFS (INV))		Gesamtansprechen (ORR) (IRC)	
	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate
del11q (ja vs. nein)	0,1637	0,2231	0,9083	0,4969	k. A.	k. A.
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,8612	0,7134	0,9252	0,4549	0,2087	0,1900

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

RAI-Stadium bei Screening

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei Screening beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p = 0,1038$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Anzahl Vorthapien

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthapien beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,1767$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Vorthapie mit Alemtuzumab

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthapie mit Alemtuzumab beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,1412$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthapie mit Alemtuzumab beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,1241$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

del11q

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q beim Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,1637$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p = 0,1900$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Für Subpopulation del17p zeigten sich bei den Subgruppenanalysen keine Belege für eine Effektmodifikation

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
PCYC-1112-CA (9-Monate)						
Gesamtüberleben						
PCYC-1112-CA	del11q					
	nein	50	n. e. (n. e.)	50	n. e. (n. e.)	0,319 (0,115; 0,887); 0,0286
	ja	13	n. e. (8,852; n. e.)	14	n. e. (n. e.)	0,913 (0,126; 6,625); 0,9285
	PFS					
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>					
	0-II	21	n. e. (n. e.)	23	5,869 (2,984; 8,098)	0,044 (0,005; 0,365); 0,0038
	III-IV	42	n. e. (10,984; n. e.)	41	5,574 (3,574; 8,066)	0,241 (0,116; 0,500); 0,0001

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt Gesamtansprechen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	ORR	Anzahl Studien- teilnehmer	ORR			
			Anzahl (%)		Anzahl (%)			
PCYC-1112-CA (9 Monate)								
Gesamtansprechen								
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab							
	ja	19	9 (47,4)	13	2 (15,4)	4,950 (0,856; 28,635); 0,0741	3,079 (0,790; 11,997); 0,0614	0,3198 (0,0217; 0,6180); 0,0355
	nein	44	21 (47,7)	51	1 (2,0)	45,652 (5,784; 360,33); 0,0003	24,34 (3,411; 173,69); < 0,0001	0,4577 (0,3053; 0,6101); < 0,0001
PCYC-1112-CA (18 Monate)								
Gesamtansprechen								
PCYC-1112-CA	Anzahl Vorthapien							
	< 3	27	16 (59,3)	36	1 (2,8)	50,909 (6,045; 428,76); 0,0003	21,33 (3,012; 151,10); < 0,0001	0,5648 (0,3719; 0,7578); < 0,0001
	≥ 3	36	15 (41,7)	28	2 (7,1)	9,286 (1,906; 45,240); 0,0058	5,833 (1,453; 23,427); 0,0019	0,3452 (0,1581; 0,5324); 0,0003

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	ORR	Anzahl Studien- teilnehmer	ORR			
			Anzahl (%)		Anzahl (%)			
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab							
	ja	19	9 (47,4)	13	2 (15,4)	4,950 (0,856; 28,635); 0,0741	3,079 (0,790; 11,997); 0,0614	0,3198 (0,0217; 0,6180); 0,0355
	nein	44	22 (50,0)	51	1 (2,0)	50,000 (6,336; 394,58); 0,0002	25,50 (3,581; 181,58); < 0,0001	0,4804 (0,3278; 0,6330); < 0,0001
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>							
	≤ 3,5 mg/l	10	5 (50,0)	15	2 (13,3)	6,500 (0,937; 45,106); 0,0583	3,750 (0,896; 15,691); 0,0455	0,3667 (0,0122; 0,7211); 0,0426
	> 3,5 mg/L	53	26 (49,1)	49	1 (2,0)	46,222 (5,937; 359,84); 0,0003	24,04 (3,389; 170,51); < 0,0001	0,4702 (0,3299; 0,6104); < 0,0001

Subpopulation doppelt refraktär

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben (OSc)		Progressionsfreies Überleben (PFS (INV))		Gesamtansprechen (ORR) (IRC)	
	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate	9 Monate	18 Monate
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,9951	0,2407	0,2042	0,3649	n. b.	n. b.
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,9956	0,2701	0,8260	0,8897	n. b.	n. b.
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9941	0,6498	0,5508	0,8408	n. b.	n. b.
Region (USA vs. Australien vs. Europa)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,9942	0,0961	0,8133	0,0910	n. b.	n. b.
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9953	0,4238	0,6693	0,9482	n. b.	n. b.
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,9998	0,9998	0,9950	0,4721	n. b.	n. b.
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9961	0,0166	0,2067	0,0952	n. b.	n. b.
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,9945	0,1049	0,1576	0,1008	n. b.	n. b.
del17p (ja vs. nein)	0,9959	0,4314	0,5125	0,8394	n. b.	n. b.
del11q (ja vs. nein)	0,9960	0,5241	0,5254	0,8271	n. b.	n. b.
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,9956	0,2458	0,1084	0,2899	n. b.	n. b.

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

RAI-Stadium bei *Screening*

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* bei den Endpunkten Gesamtüberleben (p = 0,0961) und progressionsfreies Überleben (p = 0,0910) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) beim Endpunkt progressionsfreies Überleben (p = 0,0952) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Des Weiteren zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben (p = 0,0166) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab beim Endpunkt progressionsfreies Überleben (p = 0,1576) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zum 18-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab bei den Endpunkten Gesamtüberleben (p = 0,1049) und progressionsfreies Überleben (p = 0,1008) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Zum 9-Monats-Datenschnitt zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* beim Endpunkt progressionsfreies Überleben (p = 0,1084) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
PCYC-1112-CA (9-Monate)						
Progressionsfreies Überleben						
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab					
	ja	14	10,656 (10,656; n. e.)	9	6,689 (1,311; 8,492)	0,089 (0,010; 0,780); 0,0290
	nein	20	n. e. (n. e.)	16	5,279 (2,197; 7,836)	0,029 (0,004; 0,235); 0,0009
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>					
	≤ 3,5 mg/L	6	n. e. (2,426; n. e.)	7	8,033 (2,787; 8,033)	0,288 (0,029; 2,850); 0,2871
	> 3,5 mg/L	28	n. e. (10,656; n. e.)	18	5,279 (2,000; 5,869)	0,022 (0,003; 0,171); 0,0003

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
PCYC-1112-CA (18 Monate)						
Gesamtüberleben						
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>					
	0-II	18	n. e. (n. e.)	12	n. e. (8,066; n. e.)	0,305 (0,036; 2,558); 0,2735
	III-IV	16	n. e. (n. e.)	13	8,295 (3,869; n. e.)	0,000 (0,000; n. b.); 0,9956
	Vortherapie mit Alemtuzumab					
	ja	14	n. e. (14,492; n. e.)	9	n. e. (1,311; n. e.)	0,459 (0,035; 6,086); 0,5548
	nein	20	n. e. (n. e.)	16	12,492 (7,016; n. e.)	0,046 (0,005; 0,386); 0,0046

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
Progressionsfreies Überleben						
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>					
	0-II	18	n. e. (18,754; n. e.)	12	7,607 (5,246; 10,951)	0,049 (0,010; 0,232); 0,0002
	III-IV	16	n. e. (14,492; n. e.)	13	2,951 (1,311; 5,738)	0,026 (0,003; 0,209); 0,0006
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)					
	≤ 3,5 mg/L	6	18,754 (2,426; 18754)	7	7,820 (2,787; 14,066)	0,130 (0,015; 1,097); 0,0609
	> 3,5 mg/L	28	n. e. (n. e.)	18	5,279 (2,000; 5,869)	0,025 (0,005; 0,115); < 0,0001
	Vortherapie mit Alemtuzumab					
	ja	14	n. e. (11,180; n. e.)	9	6,475 (1,311; 8,328)	0,044 (0,005; 0,384) 0,0047
	nein	20	n. e. (18,754; n. e.)	16	5,279 (2,197; 7,770)	0,019 (0,002; 0,149); 0,0002

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg auf Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
PCYC-1112-CA (18 Monate)						
Gesamtüberleben						
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)					
	≤ 3,5 mg/L	6	n. e. (2,426; n. b.)	7	n. e. (3,869; n. e.)	1,000 (0,063; 15,988); 1,0000
	> 3,5 mg/L	28	n. e. (n. e.)	18	9,705 (7,016; n. e.)	0,035 (0,004; 0,292); 0,0019

Krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 GradGesamtpopulationTabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad (PCYC-1112-CA) Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Nacht- schweiß	Fieber	Gewichts- verlust	Abdominale Schmerzen	Anorexie
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8996	0,4411	0,8563	0,0692	0,1644	0,4191
Geschlecht (männlich, weib- lich)	0,9574	0,5525	0,6405	0,3641	0,4957	0,2837
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,6270	0,7662	1,0000	0,6616	0,6976	0,1219
Region (USA vs. Euro- pa/Australien)	0,9075	0,6181	0,0260	0,1872	0,5737	0,9078
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,8978	0,9879	0,5321	0,7553	0,9834	0,7089
ECOG Perfor- mance-Status bei Rando- misierung (0 vs. 1)	0,3276	0,3874	0,3118	0,1285	0,7425	0,0641
Anzahl Vorthe- rapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7624	0,8376	0,6866	0,1314	0,5322	0,3708
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,7427	0,3497	0,0987	0,0898	0,1310	0,0415
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,6997	0,1718	0,6948	0,3376	0,9771	0,5556
Vortherapie mit Alem- tuzumab (ja vs. nein)	0,9308	0,0173	0,4369	0,2882	0,3852	0,2403
del17p (ja vs. nein)	0,1091	0,2138	0,7343	0,6988	0,7665	0,8625

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Nacht- schweiß	Fieber	Gewichts- verlust	Abdominale Schmerzen	Anorexie
del11q (ja vs. nein)	0,3005	0,4700	0,0103	0,0188	0,6296	0,4477
β₂- Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,0198	0,6257	1,0000	0,1975	0,9847	1,0000

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten Gewichtsverlust ($p = 0,0692$) und abdominale Schmerzen ($p = 0,1644$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt Anorexie ($p = 0,1219$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,1872$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Fieber ($p = 0,0260$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten Gewichtsverlust ($p = 0,1285$) und Anorexie ($p = 0,0641$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich beim Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,1314$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Fieber ($p = 0,0987$), Gewichtsverlust ($p = 0,0898$) und abdominale Schmerzen ($p = 0,1310$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Anorexie ($p = 0,0415$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Nachtschweiß ($p = 0,1718$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich beim Endpunkt Nachtschweiß ($p = 0,0173$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,1091$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Fieber ($p = 0,0103$) und Gewichtsverlust ($p = 0,0188$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,1975$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Fatigue ($p = 0,0198$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Gesamtpopulation

Studie	Sub-gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
Fatigue													
PCYC-1112-CA	del17p												
	ja	63	34	54,0	n. e.	62	24	38,7	n. e.	1,856 (0,911; 3,782); 0,0885	1,394 (0,946; 2,054); 0,1073	0,153 (-0,0202; 0,3254); 0,0834	1,387 (0,822; 2,340) 0,2201
	nein	132	37	28,0	n. e.	129	39	30,2	n. e.	0,899 (0,527; 1,534); 0,6954	0,927 (0,635; 1,354); 0,7854	-0,022 (-0,1323; 0,0882); 0,6954	0,889 (0,567; 1,394) 0,6074
Nachtschweiß													
PCYC-1112-CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	87	26	29,9	n. e.	84	11	13,1	n. e.	2,829 (1,293; 6,187) 0,0092	2,282 (1,206; 4,320) 0,0092	0,168 (0,0477; 0,2881) 0,0062	2,261 (1,117; 4,576) 0,0233
	jein	108	34	31,5	n. e.	107	26	24,3	n. e.	1,431 (0,786; 2,608) 0,2414	1,296 (0,839; 2,002) 0,2876	0,072 (-0,477; 0,1913) 0,2387	1,351 (0,811; 2,251) 0,2485

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

Studie	Sub-gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Fieber													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	71	2	2,8	n. e.	89	4	4,5	n. e.	0,616 (0,110; 3,463); 0,5823	0,627 (0,118; 3,324); 0,6937	-0,017 (-0,0745; 0,0410); 0,5691	0,624 (0,114; 3,407) 0,5861
	≥ 5 cm	124	6	4,8	n. e.	102	1	1,0	n. e.	5,136 (0,608; 43,371); 0,1328	4,935 (0,604; 40,333); 0,1317	0,039 (-0,0037; 0,0809); 0,0740	4,747 (0,572; 39,418); 0,1492
Gewichtsverlust													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	7	9,1	n. e.	74	2	2,7	n. e.	3,599 (0,723; 17,921); 0,1179	3,364 (0,722; 15,670); 0,1672	0,064 (-0,0102; 0,1380); 0,0910	3,257 (0,677; 15,679); 0,1408
	≥ 65 Jahre	118	9	7,6	n. e.	117	12	10,3	n. e.	0,722 (0,292; 1,786); 0,4814	0,744 (0,326; 1,698); 0,5026	-0,026 (-0,0992; 0,0466); 0,4797	0,721 (0,304; 1,711) 0,4579

Studie	Sub-gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Australien	96	7	7,3	n. e.	93	3,	3,2	n. e.	2,360 (0,591; 9,415); 0,2240	2,260 (0,603; 8,479); 0,3310	0,041 (-0,0225; 0,1039); 0,2074	2,204 (0,570; 8,520); 0,2522
	Europa	99	9	9,1	n. e.	98	11	11,2	n. e.	0,791 (0,312; 2,002); 0,6207	0,810 (0,351; 1,868); 0,6453	-0,021 (-0,1057; 0,0630); 0,6200	0,771 (0,320; 1,862); 0,5634
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	79	6	7,6	n. e.	78	2	2,6	n. e.	3,123 (0,611; 15,973) 0,1715	2,962 (0,617; 14,229) 0,2763	0,050 (-0,0178; 0,1184) 0,1479	2,943 (0,594; 14,581) 0,1862
	1	116	10	8,6	n. e.	113	12	10,6	n. e.	0,794 (0,329; 1,919) 0,6084	0,812 (0,365; 1,803) 0,6585	-0,020 (-0,0964; 0,0564) 0,6081	0,766 (0,331; 1,773) 0,5330
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	76	4	5,6	n. e.	89	9	10,1	n. e.	0,531 (0,156; 1,801) 0,3094	0,557 (0,179; 1,735) 0,3888	-0,045 (-0,1272; 0,0377) 0,2871	0,538 (0,166; 1,745) 0,3016
	≥ 5 cm	124	12	9,7	n. e.	102	5	4,9	n. e.	2,079 (0,707; 6,109) 0,1835	1,974 (0,719; 5,419) 0,2111	0,048 (-0,0191; 0,1146) 0,1612	1,909 (0,673; 5,418) 0,2245

Studie	Sub-gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vorthapien												
	< 3	92	4	4,3	n. e.	103	8	7,8	n. e.	0,540 (0,157; 1,856) 0,3277	0,560 (0,174; 1,798) 0,3821	-0,034 (-0,1006; 0,0322) 0,3128	0,545 (0,164; ,1,811) 0,3219
	≥ 3	103	12	11,7	n. e.	88	6	6,8	n. e.	1,802 (0,647; 5,020) 0,2598	1,709 (0,669; 4,365) 0,3236	0,048 (-0,0330; 0,1296) 0,2441	1,632 (0,613; 4,349) 0,3271
	β2-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	30	0	0,0	n. e.	28	1	3,6	n. e.	0,000 (0,000; n. e.) 0,9586	1,216 (0,604; 2,446) 0,4828	-0,036 (-0,1045; 0,0330) 0,3085	0,000 (0,000; n. e.) 0,9984
	> 3,5 mg/L	165	16	9,7	n. e.	163	13	8,0	n. e.	1,239 (0,576; 2,666) 0,5835	n. e. (n. e.; n. e.) 0,6981	0,017 (-0,0442; 0,0786) 0,5826	1,180 (0,567; 2,453) 0,6580

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

Studie	Sub-gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Abdominale Schmerzen													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	12	15,6	n. e.	74	2	2,7	n. e.	6,646 (1,433; 30,817) 0,0155	5,766 (1,336; 24,893) 0,0094	0,129 (0,0398; 0,2179) 0,0046	5,618 (1,258; 25,098) 0,0238
	≥ 65 Jahre	118	11	9,3	n. e.	117	6	5,1	n. e.	1,902 (0,679; 5,325) 0,2210	1,818 (0,695; 4,754) 0,3140	0,042 (-0,0240; 0,1079) 0,2126	1,850 (0,684; 5,002) 0,2256
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	71	8	11,3	n. e.	89	6	6,7	n. e.	1,757 (0,580; 5,320) 0,3190	1,671 (0,608; 4,596) 0,4013	0,045 (-0,0449; 0,1354) 0,3250	1,688 (0,586; 4,866) 0,3325
	≥ 5 cm	124	15	12,1	n. e.	102	2	2,0	n. e.	6,880 (1,535; 30,840) 0,0117	6,169 (1,444; 26,352) 0,0043	0,101 (0,0380; 0,1647) 0,0017	6,112 (1,398; 26,726) 0,0162

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

Studie	Sub-gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Anorexie													
PCYC- 1112- CA	Ethnizität												
	weiß	174	13	7,5	n. e.	172	6	3,5	n. e.	2,234 (0,829; 6,020) 0,1120	2,142 (0,833; 5,505) 0,1554	0,040 (-0,0079; 0,0876) 0,1019	2,078 (0,790; 5,468) 0,1383
	nicht weiß	21	0	0,0	n. e.	19	1	5,3	n. e.	0,000 (0,000; n. e.) 0,9582	n. e. (n. e.; n. e.) 0,4750	-0,053 (-0,1530; 0,0478) 0,3042	0,000 (0,000; n. e.) 0,9984
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	79	7	8,9	n. e.	78	1	1,3	n. e.	7,486 (0,899; 62,347) 0,0627	6,911 (0,871; 54,870) 0,0634	0,076 (0,0083; 0,1432) 0,0277	7,078 (0,871; 57,533) 0,0672
	1	116	6	5,2	n. e.	113	6	5,3	n. e.	0,973 (0,304; 3,110) 0,9628	0,974 (0,324; 2,931) 1,000	-0,001 (-0,0591; 0,0564) 0,9628	0,911 (0,294; 2,827) 0,8723

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
Fatigue													
PCYC-1112-CA	β2-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	30	6	20,0	n. e.	28	12	42,9	n. e.	0,333 (0,104; 1,070) 0,0649	0,467 (0,203; 1,074) 0,0888	-0,229 (-0,4611; 0,0040) 0,0541	0,401 (0,150; 1,070) 0,0679
	> 3,5 mg/L	165	65	39,4	n. e.	163	51	31,3	n. e.	1,427 (0,906; 2,250) 0,1254	1,259 (0,937; 1,693) 0,1344	0,081 (-0,0220; 0,1841) 0,1233	1,247 (0,864; 1,799) 0,2388
Nachtschweiß													
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	7	17,5	n. e.	32	9	28,1	n. e.	0,542 (0,177; 1,665) 0,2848	0,622 (0,260; 1,487) 0,3933	-0,106 (-0,3015; 0,0890) 0,2862	0,604 (0,225; 1,622) 0,3171
	nein	155	53	34,2	n. e.	159	28	17,6	n. e.	2,431 (1,437; 4,114) 0,0009	1,942 (1,300; 2,899) 0,0008	0,166 (0,0705; 0,2611) 0,0006	2,003 (1,267; 3,167) 0,0029

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Fieber													
PCYC-1112-CA	Region												
	USA/ Australien	96	4	4,2	n. e.	93	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9467	0,792 (0,219; 2,862) 0,1212	0,042 (0,0017; 0,0816) 0,0411	2,81*10 ⁷ (0,000; n. e.) 0,9950
	Europa	99	4	4,0	n. e.	98	5	5,1	n. e.	0,783 (0,204; 0,3007) 0,7218	n. e. (n. e.; n. e.) 0,7475	-0,011 (-0,0689; 0,0477) 0,7213	0,761 (0,204; 2,834) 0,6836
	del11q												
	ja	63	5	7,9	n. e.	58	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9414	0,605 (0,147; 2,479) 0,0584	0,079 (0,0126; 0,1461) 0,0198	2,66*10 ⁷ (0,000; n. e.) 0,9944
	nein	132	3	2,3	n. e.	133	5	3,8	n. e.	0,595 (0,139; 2,543) 0,4839	n. e. (n. e.; n. e.) 0,7224	-0,015 (-0,0560; 0,0263) 0,4786	0,588 (0,141; 2,461) 0,4674

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gewichtsverlust													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	63	7	11,1	n. e.	58	1	1,7	n. e.	7,125 (0,849; 59,801) 0,0705	6,444 (0,818; 50,802) 0,0632	0,094 (0,0093; 0,1784) 0,0295	6,314 (0,777; 51,324) 0,0848
	nein	132	9	6,8	n. e.	133	13	9,8	n. e.	0,675 (0,278; 1,639) 0,3856	0,698 (0,309; 1,576) 0,5051	-0,030 (-0,0959; 0,0367) 0,3822	0,673 (0,288; 1,575) 0,3617
Anorexie													
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	71	4	5,6	n. e.	89	6	6,7	n. e.	0,826 (0,224; 3,047) 0,7739	0,836 (0,245; 2,848) 1,0000	-0,011 (-0,0858; 0 0637) 0,7715	0,815 (0,230; 2,889) 0,7516
	≥ 5 cm	124	9	7,3	n. e.	102	1	1,0	n. e.	7,903 (0,984; 63,451) 0,0518	7,403 (0,954; 57,468) 0,0245	0,063 (0,0133; 0,1123) 0,0129	7,118 (0,902; 56,185) 0,0626

Subpopulation del17p

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad (PCYC-1112-CA) Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Nacht- schweiß	Fieber	Gewichts- verlust	Abdominale Schmerzen	Anorexie
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,9668	0,0106	0,5728	0,0553	0,0705	0,0575
Geschlecht (männlich, weib- lich)	0,3226	0,9621	0,8473	0,9045	0,0825	0,9721
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,4335	0,4727	1,0000	0,1886	1,0000	1,0000
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,1555	0,4179	0,2584	0,9792	0,0964	0,0689
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,1651	0,8702	0,8814	0,8640	0,4459	0,1413
ECOG Perfor- mance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,0888	0,9431	n. b.	0,3544	0,2299	0,1235
Anzahl Vorthera- pien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1107	0,5639	0,9670	0,1977	0,7664	0,5216
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,6772	0,4147	0,3401	0,0595	0,0621	0,0427
Refraktäre Er- krankung (ja vs. nein)	0,4112	0,4399	0,1536	0,5203	0,5413	0,9697
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,5777	0,2514	0,4355	0,5362	0,1355	0,1856
del11q (ja vs. nein)	0,2157	0,2088	0,0732	0,0166	0,9777	0,1415
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,0046	0,3741	k. A.	1,0000	1,0000	1,0000

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten Gewichtsverlust ($p = 0,0553$), abdominale Schmerzen ($p = 0,0705$) und Anorexie ($p = 0,0575$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Nachtschweiß ($p = 0,0106$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt abdominale Schmerzen ($p = 0,0825$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,1886$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,1555$), abdominale Schmerzen ($p = 0,0964$) und Anorexie ($p = 0,0689$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,1651$) und Anorexie ($p = 0,1413$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,0888$) und Anorexie ($p = 0,1235$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,1107$) und Gewichtsverlust ($p = 0,1977$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Gewichtsverlust ($p = 0,0595$) und abdominale Schmerzen ($p = 0,0621$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Anorexie ($p = 0,0427$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Fieber ($p = 0,1536$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei den Endpunkten abdominale Schmerzen ($p = 0,1355$) und Anorexie ($p = 0,1856$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Fieber ($p = 0,0732$) und Anorexie ($p = 0,1415$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,0166$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,0046$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt Krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Subpopulation del17p

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
Fatigue													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Australien	25	12	48,0	n. e.	25	12	48,0	2,7	1,000 (0,330; 3,033) 1,0000	1,000 (0,562; 1,781) 1,0000	0,000 (-0,2770; 0,2770) 1,0000	0,878 (0,393; 1,959) 0,7505
	Europa	38	22	57,9	2,2	37	12	32,4	n. e.	2,864 (1,116; 7,351) 0,0287	1,785 (1,042; 3,058) 0,0372	0,255 (0,0369; 0,4723) 0,0219	1,943 (0,961; 3,927) 0,0644
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	12	57,1	1,7	23	6	26,1	n. e.	3,778 (1,061; 13,453) 0,0403	2,190 (1,003; 4,785) 0,0646	0,311 (0,0331; 0,5881) 0,0283	2,144 (0,805; 5,713) 0,1272
	III-IV	42	22	52,4	2,2	39	18	46,2	2,7	1,283 (0,536; 3,074) 0,5757	1,135 (0,727; 1,771) 0,6586	0,062 (-0,1552; 0,2797) 0,5746	1,125 (0,603; 2,101) 0,7114

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	21	11	52,4	2,1	25	5	20,0	n. e.	4,400 (1,197; 16,168) 0,0257	2,619 (1,082; 6,338) 0,0312	0,324 (0,0588; 0,5888) 0,0166	3,182 (1,104; 9,174) 0,0321
	1	42	23	54,8	2,3	37	19	51,4	1,7	1,147 (0,473; 2,781) 0,7619	1,066 (0,703; 1,618) 0,8234	0,034 (-0,1863; 0,2545) 0,7617	0,876 (0,474; 1,618) 0,6717
	Anzahl Vorthérapien												
	< 3	27	11	40,7	n. e.	34	14	41,2	n. e.	0,982 (0,352; 2,744) 0,9726	0,989 (0,539; 1,815) 1,0000	-0,004 (-0,2528; 0,2441) 0,9726	1,042 (0,473; 2,297) 0,9188
	≥ 3	36	23	63,9	1,7	28	10	35,7	n. e.	3,184 (1,137; 8,916) 0,0275	1,789 (1,028; 3,114) 0,0429	0,282 (0,0449; 0,5186) 0,0197	1,713 (0,815; 3,599) 0,1556

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Fieber													
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	26	0	0,0	n. e.	25	1	4,0	n. e.	0,000 (0,000; n. e.) 0,9589	2,000 (0,390; 10,260) 0,4902	-0,040 (-0,1168; 0,0368) 0,3074	0,000 (0,000; n. e.) 0,9984
	nein	37	4	10,8	n. e.	37	2	5,4	n. e.	2,121 (0,364; 12,363) 0,4031	n. e. (n. e.; n. e.) 0,6741	0,054 (-0,0697; 0,1778) 0,3920	2,150 (0,394; 11,741) 0,3767
	del11q												
	ja	13	2	15,4	n. e.	14	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9415	0,640 (0,112; 0,664) 0,2222	0,154 (-0,423; 0,3500) 0,1242	n. b. (0,000; n. e.) 0,9977
	nein	50	2	4,0	n. e.	48	3	6,3	n. e.	0,625 (0,100; 3,915) 0,6156	n. e. (n. e.; n. e.) 0,6744	-0,023 (-0,1099; 0,0649) 0,6139	0,622 (0,104; 3,721) 0,6026

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gewichtsverlust													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	24	4	16,7	n. e.	26	1	3,8	n. e.	5,000 (0,517; 48,340) 0,1644	4,333 (0,520; 36,098) 0,1815	0,128 (-0,0382; 0,2946) 0,1311	4,238 (0,484; 38,726) 0,1900
	≥ 65 Jahre	39	4	10,3	n. e.	36	7	19,4	n. e.	0,473 (0,126; 1,778) 0,2682	0,527 (0,168; 1,652) 0,3350	-0,092 (-0,2524; 0,0687) 0,2620	0,517 (0,151; 1,766) 0,2924
	Ethnizität												
	weiß	56	7	12,5	n. e.	54	8	14,8	n. e.	0,821 (0,276; 2,446) 0,7239	0,844 (0,329; 2,166) 0,7860	-0,023 (-0,1515; 0,1052) 0,7238	0,819 (0,297; 2,258) 0,6994
	nicht weiß	7	1	14,3	n. e.	8	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9579	n. e. (n. e.; n. e.) 0,4667	0,143 (-0,1164; 0,4021) 0,2801	n. b. (0,000; n. e.) 0,9984

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	2	8,3	n. e.	28	6	21,4	n. e.	0,333 (0,061; 1,836) 0,2069	0,389 (0,086; 1,751) 0,2615	-0,131 (-0,3189; 0,0570) 0,1721	0,362 (0,073; 1,795) 0,2137
	≥ 5 cm	39	6	15,4	n. e.	34	2	5,9	n. e.	2,909 (0,546; 15,492) 0,2108	2,615 (0,565; 12,112) 0,2707	0,095 (-0,0431; 0,2331) 0,1775	2,631 (0,531; 13,037) 0,2361
	Anzahl Vorthérapien												
	< 3	27	1	3,7	n. e.	34	4	11,8	n. e.	0,289 (0,030; 2,746) 0,2796	0,315 (0,037; 2,655) 0,3711	-0,081 (-0,2102; 0,0490) 0,2229	0,305 (0,034; 2,732) 0,2885
	≥ 3	36	7	19,4	n. e.	28	4	14,3	n. e.	1,448 (0,378; 5,543) 0,5887	1,361 (0,442; 4,192) 0,7426	0,052 (-0,1315; 0,2347) 0,5807	1,321 (0,387; 4,515) 0,6565

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Abdominale Schmerzen													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	24	4	16,7	n. e.	26	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9451	1,385 (0,245; 7,817) 0,0461	0,167 (0,0176; 0,3158) 0,0285	n. b. (0,000; n. e.) 0,9968
	≥ 65 Jahre	39	3	7,7	n. e.	36	2	5,6	n. e.	1,417 (0,223; 9,005) 0,7121	n. e. (n. e.; n. e.) 1,0000	0,021 (-0,0909; 0,1336) 0,7090	1,441 (0,241; 8,626) 0,6888
	Geschlecht												
	männlich	38	4	10,5	n. e.	39	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9459	1,380 (0,253; 7,533) 0,0545	0,105 (0,0077; 0,2028) 0,0345	n. b. (0,000; n. e.) 0,9949
	weiblich	25	3	12,0	n. e.	23	2	8,7	n. e.	1,432 (0,217; 9,443) 0,7092	n. e. (n. e.; n. e.) 1,0000	0,033 (-0,1387; 0,2048) 0,7061	1,445 (0,241; 8,651) 0,6867

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Australien	25	3	12,0	n. e.	25	2	8,0	n. e.	1,568 (0,239; 10,298) 0,6395	1,500 (0,274; 8,220) 1,0000	0,040 (-0,1259; 0,2059) 0,6366	1,513 (0,253; 9,058) 0,6499
	Europa	38	4	10,5	n. e.	37	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9467	n. e. (n. e.; n. e.) 0,1151	0,105 (0,0077; 0,2028) 0,0345	n. b. (0,000; n. e.) 0,9950
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	2	8,3	n. e.	28	2	7,1	n. e.	1,182 (0,154; 9,094) 0,8725	1,167 (0,178; 7,666) 1,000	0,012 (-0,1341; 0,1579) 0,8731	1,172 (0,165; 8,330) 0,8736
	≥ 5 cm	39	5	12,8	n. e.	34	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9425	n. e. (n. e.; n. e.) 0,0569	0,128 (0,0233; 0,2331) 0,0166	n. b. (0,000; n. e.) 0,9944
	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	19	4	21,1	n. e.	13	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9528	1,670 (0,293; 9,539) 0,1277	0,211 (0,0272; 0,3938) 0,0244	n. b. (0,000; n. e.) 0,9969
	nein	44	3	6,8	n. e.	49	2	4,1	n. e.	1,720 (0,274; 10,801) 0,5632	n. e. (n. e.; n. e.) 0,6646	0,027 (-0,0655; 0,1202) 0,5634	1,661 (0,277; 9,941) 0,5785

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Anorexie													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	24	3	12,5	n. e.	26	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9524	0,923 (0,199; 4,284) 0,1033	0,125 (-0,0075; 0,2573) 0,0641	n. b. (0,000; n. e.) 0,9972
	≥ 65 Jahre	39	3	7,7	n. e.	36	3	8,3	n. e.	0,917 (0,173; 4,862) 0,9186	n. e. (n. e.; n. e.) 1,0000	-0,006 (-0,1295; 0,1167) 0,9187	0,917 (0,185; 4,547) 0,9156
	Region												
	USA/ Australien	25	3	12,0	n. e.	25	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9535	0,974 (0,210; 4,519) 0,2347	0,120 (-0,0074; 0,2474) 0,0648	n. b. (0,000; n. e.) 0,9972
	Europa	38	3	7,9	n. e.	37	3	8,1	n. e.	0,971 (0,183; 5,152) 0,9728	n. e. (n. e.; n. e.) 1,0000	-0,002 (-0,1250; 0,1207) 0,9728	0,984 (0,199; 4,879) 0,9845

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	2	9,5	n. e.	23	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9411	1,238 (0,296; 5,184) 0,2220	0,095 (-0,0303; 0,2208) 0,1371	n. b. (0,000; n. e.) 0,9977
	III-IV	42	4	9,5	n. e.	39	3	7,7	n. e.	1,263 (0,264; 6,040) 0,7698	n. e. (n. e.; n. e.) 1,0000	0,018 (-0,1036; 0,1403) 0,7685	1,215 (0,272; 5,431) 0,7987
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	21	2	9,5	n. e.	25	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9397	1,175 (0,281; 4,909) 0,2029	0,095 (-0,030; 0,221) 0,1371	n. b. (0,000; n. e.) 0,9977
	1	42	4	9,5	n. e.	37	3	8,1	n. e.	1,193 (0,249; 5,716) 0,8253	n. e. (n. e.; n. e.) 1,0000	0,014 (-0,111; 0,139) 0,8243	1,132 (0,253; 5,060) 0,8715
	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	19	2	10,5	n. e.	13	2	15,4	n. e.	0,647 (0,079; 5,291) 0,6847	0,684 (0,110; 4,259) 1,0000	-0,049 (-0,2884; 0,1912) 0,6913	0,610 (0,086; 4,340) 0,6215
	nein	44	4	9,1	n. e.	49	1	2,0	n. e.	4,800 (0,516; 44,689) 0,1682	4,455 (0,517; 38,363) 0,1856	0,071 (-0,0232; 0,1642) 0,1404	4,389 (0,490; 39,285) 0,1859

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt Krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Subpopulation del17p

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
Fatigue													
PCYC-1112-CA	β2-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	0	0	n. e.	5	3	60,0	0,5	0,000 (0,000; n. e.) 0,9305	1,591 (1,064; 2,380) 0,1667	-0,600 (-1,000; - 0,1706) 0,0062	0,000 (0,000; n. e.) 0,9972
	> 3,5 mg/L	58	34	58,6	1,7	57	21	36,8	n. e.	2,429 (1,147; 5,142) 0,0204	n. e. (n. e.; n. e.) 0,0252	0,218 (0,0396; 0,3960) 0,0166	1,675 (0,972; 2,887) 0,0632
Nachtschweiß													
PCYC-1112-CA	β2-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	24	13	54,2	1,7	26	6	23,1	n. e.	3,939 (1,168; 13,281) 0,0270	2,347 (1,063; 5,184) 0,0404	0,311 (0,0541; 0,5677) 0,0177	2,483 (0,943; 6,539) 0,0657
	> 3,5 mg/L	39	6	15,4	n. e.	36	10	27,8	n. e.	0,473 (0,152; 1,471) 0,1958	0,554 (0,224; 1,369) 0,2612	-0,124 (-0,3089; 0,0611) 0,1892	0,555 (0,201; 1,529) 0,2548

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gewichtsverlust													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	13	3	23,1	n. e.	14	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9527	0,600 (0,211; 1,706) 0,0978	0,231 (0,0017; 0,4598) 0,0483	n. b. (0,000; n. e.) 0,9972
	nein	50	5	10,0	n. e.	48	8	16,7	n. e.	0,556 (0,168; 1,837) 0,3353	n. e. (n. e.; n. e.) 0,3831	-0,067 (-0,2009; 0,0676) 0,3305	0,577 (0,189; 1,766) 0,3355
Anorexie													
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	2	8,3	n. e.	28	3	10,7	n. e.	0,758 (0,116; 4,958) 0,7721	0,778 (0,142; 4,275) 1,0000	-0,024 (-0,1830; 0,1354) 0,7695	0,741 (0,124; 4,448) 0,7433
	≥ 5 cm	39	4	10,3	n. e.	34	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9485	n. e. (n. e.; n. e.) 0,1182	0,103 (0,0073; 0,1978) 0,0348	n. b. (0,000; n. e.) 0,9950

Subpopulation doppelt refraktär

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad (PCYC-1112-CA) Subpopulation doppelt refraktär

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Nacht- schweiß	Fieber	Gewichts- verlust	Abdominale Schmerzen	Anorexie
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5774	0,3575	k. A.	0,3400	k. A.	1,0000
Geschlecht (männlich, weib- lich)	0,7319	0,3922	k. A.	0,1217	k. A.	k. A.
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,0245	0,4273	k. A.	0,0577	k. A.	1,0000
Region (Europa vs. USA/Australien)	0,0323	0,1783	k. A.	k. A.	k. A.	0,0822
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,0333	0,0677	k. A.	0,0566	1,0000	0,1095
ECOG Perfor- mance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9271	0,5445	k. A.	0,5767	k. A.	k. A.
Anzahl Vorthe- rapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,8996	0,3215	k. A.	0,4080	k. A.	1,0000
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,0673	0,1598	k. A.	0,0503	1,0000	k. A.
Vorthherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,2160	0,5641	k. A.	0,8417	k. A.	0,0724
del17p (ja vs. nein)	0,6752	0,7970	k. A.	0,1379	k. A.	1,0000
del11q (ja vs. nein)	0,4574	0,6520	k. A.	0,1905	k. A.	k. A.
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,0566	0,3080	k. A.	1,0000	k. A.	1,0000

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,1217$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,0577$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Fatigue ($p = 0,0245$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten Nachtschweiß ($p = 0,1783$) und Anorexie ($p = 0,0822$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Fatigue ($p = 0,0323$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Nachtschweiß ($p = 0,0677$), Gewichtsverlust ($p = 0,0566$) und Anorexie ($p = 0,1095$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Fatigue ($p = 0,0333$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,0673$), Nachtschweiß ($p = 0,1598$) und Gewichtsverlust ($p = 0,0503$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei den Endpunkten Anorexie ($p = 0,0724$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich beim Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,1379$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Gewichtsverlust ($p = 0,1905$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,0566$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Krankheitsbezogene Symptome, Verschlechterung um ≥ 1 Grad

Aufgrund der geringen Gruppengrößen wurde auf die Darstellung der Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome verzichtet.

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation doppelt refraktär													
Fatigue													
PCYC- 1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	16	4	25,0	n. e.	6	5	83,3	0,7	0,067 (0,006; 0,755) 0,0287	0,300 (0,119; 0,754) 0,0231	-0,583 (-0,9493; - 0,2174) 0,0018	0,143 (0,036; 0,567) 0,0056
	≥ 5 cm	18	5	27,8	n. e.	18	6	33,3	n. e.	0,769 (0,185; 3,191) 0,7178	0,833 (0,309; 2,245) 1,0000	-0,056 (-0,3560; 0,2448) 0,7170	0,626 (0,190; 2,063) 0,4415
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	0	0,0	n. e.	3	2	66,7	2,2	0,000 (0,000; n. e.) 0,9327	0,724 (0,348; 1,508) 0,1071	-0,667 (-1,000; - 0,1332) 0,0143	0,000 (0,000; n. e.) 0,9986
	> 3,5 mg/L	29	9	31,0	n. e.	21	9	42,9	3,5	0,600 (0,186; 1,931) 0,3916	n. e. (n. e.; n. e.) 0,5514	-0,118 (-0,3887; 0,1522) 0,3916	0,514 (0,203; 1,301) 01601

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Nachtschweiß													
PCYC- 1112-CA	Region												
	USA/ Australien	20	5	25,0	n. e.	15	2	13,3	n. e.	2,167 (0,358; 13,110) 0,3999	1,875 (0,420; 8,378) 0,6722	0,117 (-0,1395; 0,3728) 0,3720	1,6727 (0,316; 8,388) 0,5609
	Europa	14	1	7,1	n. e.	9	2	22,2	n. e.	0,269 (0,021; 3,519) 0,3170	0,321 (0,034; 3,049) 0,5375	-0,151 (-0,4541; 0,1525) 0,3298	0,280 (0,025; 3,089) 0,2988
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	5	27,8	n. e.	11	1	9,1	n. e.	3,845 (0,386; 37,342) 0,2510	3,056 (0,409; 22,844) 0,3623	0,187 (-0,0809; 0,4546) 0,1713	3,325 (0,388; 28,516) 0,2732
	III-IV	16	1	6,3	n. e.	13	3	23,1	n. e.	0,222 (0,020; 2,451) 0,2195	0,271 (0,032; 2,306) 0,2994	-0,168 (-0,4262; 0,0897) 0,2010	0,204 (0,021; 1,962) 0,1688

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	16	2	12,5	n. e.	6	2	33,3	n. e.	0,286 (0,030; 2,719) 0,2758	0,375 (0,067; 2,096) 0,5407	-0,208 (-0,6189; 0,2022) 0,3199	0,354 (0,050; 2,512) 0,2987
	≥ 5 cm	18	4	22,2	n. e.	18	2	11,1	n. e.	2,286 (0,362; 14,431) 0,3792	2,000 (0,418; 9,581) 0,6581	0,111 (-0,1296; 0,3519) 0,3657	1,710 (0,313; 9,338) 0,5357
Gewichtsverlust													
PCYC-1112-CA	Geschlecht												
	männlich	21	3	14,3	n. e.	15	1	6,7	n. e.	2,333 (0,218; 24,922) 0,4832	2,143 (0,246; 18,656) 0,6257	0,076 (-0,1196; 0,2720) 0,4456	2,009 (0,209; 19,345) 0,5459
	weiblich	13	0	0,0	n. e.	9	1	11,1	n. e.	0,000 (0,000; n. e.) 0,9550	n. b. (n. b.; n. b.) 0,4091	-0,111 (-0,3164; 0,0942) 0,2888	0,000 (0,000; n. b.) 0,9984

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	Ethnizität												
	weiß	26	3	11,5	n. e.	21	1	4,8	n. e.	2,609 (0,251; 27,111) 0,4221	2,423 (0,271; 21,627) 0,6174	0,068 (-0,0851; 0,2207) 0,3850	2,306 (0,240; 22,183) 0,4693
	nicht weiß	8	0	0,0	n. e.	3	1	33,3	n. e.	0,000 (0,000; n. b.) 0,9476	n. b. (n. b.; n. b.) 0,2727	-0,333 (-0,8668; 0,2001) 0,2207	0,000 (0,000; n. b.) 0,9991
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	1	5,6	n. e.	11	2	18,2	n. e.	0,265 (0,021; 3,332) 0,3037	0,306 (0,031; 2,988) 0,5394	-0,126 (-0,3776; 0,1250) 0,3247	0,307 (0,028; 3,392) 0,3356
	III-IV	16	2	12,5	n. e.	13	0	0,0	n. e.	n. b. (0,000; n. b.) 0,9464	n. b. (n. b.; n. b.) 0,4877	0,125 (-0,0370; 0,2870) 0,1306	n. b. (0,000; n. b.) 0,9978
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	16	0	16	n. e.	6	1	16,7	n. e.	0,000 (0,000; n. b.) 0,9480	3,000 (0,344; 26,191) 0,2727	-0,167 (-0,4649; 0,1615) 0,2733	0,000 (0,000; n. b.) 0,9986
	≥ 5 cm	18	3	16,7	n. e.	18	1	5,6	n. e.	3,400 (0,319; 36,266) 0,3110	n. b. (n. b.; n. b.) 0,6026	0,111 (-0,0910; 0,3132) 0,2812	2,695 (0,280; 25,938) 0,3907

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
	del17p												
	ja	9	0	0,0	n. e.	7	1	14,3	n. e.	0,000 (0,000; n. b.) 0,9564	2,040 (0,231; 18,005) 0,4375	-0,143 (-0,4021; 0,1164) 0,2801	0,000 (0,000; n. e.) 0,9984
	nein	25	3	12,0	n. e.	17	1	5,9	n. e.	2,182 (0,207; 22,946) 0,5158	n. b. (n. b.; n. b.) 0,6355	0,061 (-0,1083; 0,2307) 0,4794	1,898 (0,197; 18,253) 0,5791
	del11q												
	ja	12	2	16,7	n. e.	4	0	0,0	n. e.	n. b. (0,000; n. b.) 0,9615	0,455 (0,045; 4,638) 1,0000	0,167 (-0,0442; 0,3775) 0,1213	n. b. (0,000; n. b.) 0,9974
	nein	22	1	4,5	n. e.	20	2	10,0	n. e.	0,429 (0,036; 5,126) 0,5034	n. b. (n. b.; n. b.) 0,5976	-0,055 (-0,2122; 0,1031) 0,4978	0,421 (0,038; 4,641) 0,4797

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Anorexie													
PCYC- 1112-CA	Region												
	USA/ Australien	20	1	5,0	n. e.	15	0	0,0	n. e.	n. b. (0,000; n. e.) 0,9629	n. b. (n. b.; n. b.) 1,0000	0,050 (-0,0455; 0,1455) 0,3049	n. b. (0,000; n. b.) 0,9977
	Europa	14	0	0,0	n. e.	9	1	11,1	n. e.	0,000 (0,000; n. b.) 0,9541	n. b. (n. b.; n. b.) 0,3913	-0,111 (-0,3164; 0,0942) 0,2888	0,000 (0,000; n. b.) 0,9984
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	1	5,6	n. e.	11	0	0,0	n. e.	n. b. (0,000; n. b.) 0,9484	n. b. (n. b.; n. b.) 1,0000	0,056 (-0,503; 0,1614) 0,3035	n. b. (0,000; n. b.) 0,9985
	III-IV	16	0	0,0	n. e.	13	1	7,7	n. e.	0,000 (0,000; n. b.) 0,9569	n. b. (n. b.; n. b.) 0,4483	-0,077 (-0,2218; 0,0679) 0,2980	0,000 (0,000; n. b.) 0,9984

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	14	0	0,0	n. e.	8	1	12,5	n. e.	0,000 (0,000; n. b.) 0,9528	n. b. (n. b.; n. b.) 0,3636	-0,125 (-0,3542; 0,1042) 0,2850	0,000 (0,000; n. e.) 0,9985
	nein	20	1	5,0	n. e.	16	0	0,0	n. e.	n. e. (0,000; n. e.) 0,9621	n. b. (n. e.; n. e.) 1,0000	0,050 (-0,0455; 0,1455) 0,3049	1,84*10 ⁷ (0,000; n. e.) 0,9977

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation doppelt refraktär													
Fatigue													
PCYC-1112-CA	Ethnizität												
	weiß	26	9	34,6	n. e.	21	9	42,9	3,5	0,706 (0,216; 2,304) 0,5639	0,808 (0,392; 1,665) 0,7634	-0,082 (-0,3621; 0,1973) 0,5636	0,629 (0,249; 1,588) 0,3261
	nicht weiß	8	0	0,0	n. e.	3	2	66,7	1,1	0,000 (0,000; n. e.) 0,9500	n. e. (n. e.; n. e.) 0,0545	-0,667 (-1,000; - 0,1332) 0,0143	0,000 (0,000; n. e.) 0,9990
	Region												
	USA/ Australien	20	8	40,0	n. e.	15	6	40,0	3,5	1,000 (0,255; 3,922) 1,0000	1,000 (0,440; 2,270) 1,0000	0,000 (-0,3280; 0,3280) 1,0000	0,798 (0,276; 2,305) 0,6764
	Europa	14	1	7,1	n. e.	9	5	55,6	1,1	0,062 (0,005; 0,693) 0,0241	0,129 (0,018; 0,928) 0,0183	-0,484 (-0,8357; -0,1326) 0,0070	0,093 (0,011; 0,801) 0,0307

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	3	16,7	n. e.	11	7	63,6	2,2	0,114 (0,020; 0,655) 0,0149	0,262 (0,085; 0,807) 0,0169	-0,470 (-0,8020; - 0,1374) 0,0056	-0,205 (0,053; 0,796) 0,0220
	III-IV	16	6	37,5	n. e.	13	4	30,8	n. e.	1,350 (0,286; 6,379) 0,7049	1,219 (0,434; 3,421) 1,0000	0,067 (-0,2780; 0,4126) 0,7024	0,787 (0,220; 2,812) 0,7122

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen MCID-AnstiegGesamtpopulation

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2055	0,4131	0,7706	0,7011	0,3348	0,6932	0,1652	0,3846	0,5360
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4935	0,2319	0,2303	0,1833	0,6498	0,2306	0,3351	0,9082	0,6732
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9153	0,6912	0,743	0,5634	0,6495	k. A.	0,4186	0,0493	0,2237
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,9324	0,0434	0,5072	0,4361	0,6968	0,3457	0,1934	0,5691	0,2731
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,4462	0,6632	0,8357	0,4033	0,3841	0,2525	0,7892	0,4420	0,1380
ECOG Performance-Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,8151	0,4264	0,827	0,7740	0,8126	0,2766	0,2152	0,4779	0,3720
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7370	0,6766	0,9196	0,9455	0,2058	0,6469	0,5808	0,2879	0,3603

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstia- pation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,7919	0,4410	0,1434	0,7309	0,0341	0,6620	0,3130	0,7216	0,2085
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,1091	0,3829	0,3829	0,4692	0,1950	0,1296	0,4055	0,4501	0,7702
Vortherapie mit Alemtu- zumab (ja vs. nein)	0,4067	0,7838	0,7838	0,3939	0,0823	0,7317	0,2228	0,7605	0,2985
del17p (ja vs. nein)	0,0268	0,3052	0,3052	0,8195	0,0768	0,9561	0,4008	0,9148	0,1964
del11q (ja vs. nein)	0,6949	0,5109	0,5109	0,9826	0,0367	0,5516	0,3716	0,3995	0,4314
β_2-Mikroglobulin zur Base- line ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,9870	0,7316	0,7316	0,8565	0,5212	0,1640	0,4466	0,4346	0,8310

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Obstipation ($p = 0,1652$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Dyspnoe ($p = 0,1833$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe ($p = 0,0493$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt Obstipation ($p = 0,1934$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0434$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1380$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt Insomnie ($p = 0,0341$) und Schmerz ($p = 0,1434$) ein Beleg bzw. Hinweis für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,1091$), Insomnie ($p = 0,1950$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,1296$) ein Hinweis auf Effektmodifikation

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit Alemtuzumab zeigte sich beim Endpunkt Insomnie ($p = 0,0823$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich bei den Endpunkten Insomnie ($p = 0,0768$) und Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1964$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Fatigue ($p = 0,0268$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Insomnie ($p = 0,0367$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Appetitlosigkeit ($p = 0,1640$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
Fatigue													
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	87	43	49,4	16	88	26	29,5	24	2,330 (1,252; 4,338); (0,0076)	1,673 (1,137; 2,462); 0,0086	0,199 (0,0569; 0,3407); 0,0060	1,192 (0,705; 2,015); 0,5121
	nein	108	40	37,0	24	108	36	33,3	20	1,176 (0,673; 2,058); 0,5689	1,111 (0,773; 1,597); 0,6692	0,037 (-0,0902; 0,1643); 0,5684	1,033 (0,637; 1,675); 0,8964
Schmerz													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	71	30	42,3	24	92	33	35,9	24	1,308 (0,693; 2,469); 0,4070	1,178 (0,801; 1,732); 0,4220	0,064 (-0,0872; 0,2149); 0,4074	1,016 (0,599; 1,723); 0,9533
	≥ 5 cm	124	56	45,2	20	104	26	25,0	36	2,471 (1,401; 4,358); 0,0018	1,806 (1,229; 2,655); 0,0022	0,202 (0,0808; 0,3224); 0,0011	1,633 (1,000; 2,667); 0,0499

Dyspnoe													
PCYC-1112-CA	Geschlecht												
	männlich	129	27	20,9	n. e.	137	33	24,1	n. e.	0,834 (0,468; 1,486) 0,5383	0,869 (0,555; 1,360) 0,5602	-0,032 (-0,1319; 0,0687) 0,5372	0,586 (0,345; 0,995) 0,0477
	weiblich	66	13	19,7	n. e.	59	7	11,9	n. e.	1,822 (0,673; 4,930) 0,2374	1,660 (0,710; 3,881) 0,3288	0,078 (-0,0482; 0,2049) 0,2251	1,457 (0,569; 3,727) 0,4327
Insomnie													
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	16	40,0	48	33	7	21,2	n. e.	2,476 (0,869; 7,056) 0,0897	1,886 (0,883; 4,029) 0,1285	0,188 (-0,0183; 0,3940) 0,0741	1,576 (0,626; 3,970) 0,3345
	nein	155	41	26,5	n. e.	163	47	28,8	36	0,888 (0,543; 1,452) 0,6351	0,917 (0,642; 1,310) 0,7070	-0,024 (-0,1221; 0,0744) 0,6346	0,687 (0,442; 1,069) 0,0964
PCYC-1112-CA	del17q												
	ja	63	20	31,7	48	64	12	18,8	n. e.	2,016 (0,886; 4,585) 0,0946	1,693 (0,906; 3,165) 0,1052	0,130 (-0,0196; 0,2795) 0,0885	1,414 (0,657; 3,043) 0,3755
	nein	132	37	28,0	n. e.	132	42	31,8	48	0,835 (0,492; 1,415) 0,5018	0,881 (0,608; 1,276) 0,5910	-0,038 (-0,1483; 0,0725) 0,5012	0,651 (0,410; 1,035;) 0,0696

PCYC-1112-CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	87	30	34,5	n. e.	88	23	26,1	48	1,487 (0,777; 2,847) 0,2307	1,319 (0,837; 2,080) 0,2525	0,083 (0,0522; 0,2191) 0,2279	0,830 (0,467; 1,475) 0,5247
	nein	108	27	25,0	n. e.	108	31	28,7	n. e.	0,828 (0,453; 1,513) 0,5394	0,871 (0,560; 1,355) 0,6453	-0,037 (0,1551; 0,0811) 0,5388	0,784 (0,455; 1,348) 0,3785
Appetitlosigkeit													
PCYC-1112-CA	β_2 -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	$\leq 3,5$	30	5	16,7	n. e.	28	5	17,9	n. e.	0,920 (0,235; 3,595) 0,9045	0,933 (0,302; 2,882) 1,0000	-0,012 (-0,2066; 0,1828) 0,9046	0,922 (0,263; 3,231) 0,8990
	$> 3,5$	165	50	30,3	n. e.	168	24	14,3	n. e.	2,609 (1,513; 4,499) 0,0006	2,121 (1,317; 3,283) 0,0006	0,160 (0,0723; 0,2480) 0,0004	1,838 (1,114; 3,033) 0,0173
PCYC-1112-CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	87	29	33,3	n. e.	88	11	12,5	n. e.	3,500 (1,615; 7,583) 0,0015	2,667 (1,424; 4,995) 0,0012	0,208 (0,0876; 0,3291) 0,0007	2,079 (1,019; 4,243) 0,0444
	nein	108	26	24,1	n. e.	108	18	16,7	n. e.	1,585 (0,810; 3,102) 0,1786	1,444 (0,843; 2,475) 0,2368	0,074 (-0,0329; 0,1810) 0,1747	1,424 (0,768; 2,639) 0,216

Obstipation													
PCYC-1112-CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	13	16,9	n. e.	75	16	21,3	n. e.	0,749 (0,332; 1,689) 0,4859	0,791 (0,409; 1,530) 0,5394	-0,045 (-0,1694; 0,0804) 0,4849	0,717 (0,338; 1,522) 0,3865
	≥ 65 Jahre	118	29	24,6	n. e.	121	21	17,4	n. e.	1,552 (0,826; 2,913) 0,1718	1,416 (0,858; 2,337) 0,2037	0,072 (-0,0307; 0,1751) 0,1690	1,010 (0,565; 1,803) 0,9741
	Region												
	USA/ Australien	96	27	28,1	n. e.	96	19	19,8	n. e.	1,586 (0,811; 3,101) 0,1780	1,421 (0,850; 2,376) 0,2364	0,083 (-0,0368; 0,2035) 0,1741	1,104 (0,599; 2,036) 0,7509
	Europa	99	15	15,2	n. e.	100	18	18,0	n. e.	0,813 (0,384; 1,722) 0,5895	0,842 (0,450; 1,575) 0,7037	-0,028 (-0,1317; 0,0748) 0,5887	0,681 (0,338; 1,369) 0,2808
Finanzielle Schwierigkeiten													
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	20	23,3	n. e.	83	13	15,7	n. e.	1,632 (0,752; 3,541) 0,2157	1,485 (0,791; 2,787) 0,2471	0,076 (-0,0428; 0,1946) 0,2099	1,098 (0,535; 2,252) 0,7993
	III-IV	109	13	11,9	n. e.	113	18	15,9	n. e.	0,715 (0,332; 1,540) 0,3912	0,749 (0,386; 1,453) 0,4417	-0,040 (-0,1309; 0,0508) 0,3879	0,602 (0,290; 1,249) 0,1728

PCYC-1112-CA	del17q												
	ja	63	13	20,6	n. e.	64	8	12,5	n. e.	1,820 (0,697; 4,752) 0,2214	1,651 (0,735; 3,708) 0,2411	0,081 (-0,0473; 0,2100) 0,2152	1,147 (0,465; 2,830) 0,7666
	nein	132	20	15,2	n. e.	132	23	17,4	n. e.	0,846 (0,440; 1,629) 0,6173	0,870 (0,502; 1,505) 0,7392	-0,023 (-0,1118; 0,0663) 0,6169	0,704 (0,382; 1,299) 0,2616

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
Fatigue													
PCYC- 1112- CA	del17q												
	ja	63	29	46,0	10	64	13	20,3	n. e.	3,346 (1,526; 7,336) 0,0026	2,266 (1,302; 3,944) 0,0025	0,257 (0,0995; 0,4149) 0,0014	2,219 (1,106; 4,454) 0,0249
	nein	132	54	40,9	24	132	49	37,1	20	1,173 (0,715; 1,924) 0,5282	1,102 (0,815; 1,491) 0,6139	0,038 (-0,0797; 0,1555) 0,5278	0,854 (0,563; 1,294) 0,4559
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Australien	96	29	30,2	n. e.	96	11	11,5	n. e.	3,345 (1,557; 7,183) 0,0020	2,636 (1,399; 4,969) 0,0022	0,188 (0,0757; 0,2993) 0,0010	2,406 (1,179; 4,910) 0,0158
	Europa	99	26	26,3	n. e.	100	23	23,0	n. e.	1,192 (0,625; 2,275) 0,5934	1,142 (0,701; 1,859) 0,6245	0,033 (-0,0870; 0,1523) 0,5931	1,031 (0,576; 1,843) 0,9191

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Insomnie													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	71	18	25,4	n. e.	92	32	34,8	36	0,637 (0,321; 1,264) 0,1970	0,729 (0,448; 1,187) 0,2319	-0,094 (-0,2347; 0,0461) 0,1880	0,535 (0,290; 0,988) 0,0458
	≥ 5 cm	124	39	31,5	48	104	22	21,2	n. e.	1,710 (0,934; 3,129) 0,0818	1,487 (0,945; 2,339) 0,0986	0,103 (-0,0103; 0,2163) 0,0749	1,155 (0,670; 1,992) 0,6035
	del11q												
	ja	63	24	38,1	48	59	13	22,0	n. e.	2,178 (0,980; 4,389) 0,0561	1,729 (0,974; 3,069) 0,0757	0,161 (0,0007; 0,3205) 0,0490	1,224 (0,605; 2,477) 0,5740
	nein	132	33	25,0	n. e.	137	41	29,9	36	0,780 (0,456; 1,336) 0,3662	0,835 (0,565; 1,235) 0,4133	-0,049 (-0,1557; 0,0572) 0,3644	0,654 (0,403; 1,061) 0,0853

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Diarrhoe													
PCYC- 1112- CA	Ethnizität												
	weiß	174	62	35,6	48	177	37	20,9	n. e.	2,095 (1,300; 3,375) 0,0024	1,705 (1,202; 2,417) 0,0029	0,147 (0,0543; 0,2403) 0,0019	1,474 (0,960; 2,261) 0,0760
	nicht weiß	21	11	52,4	8,0	19	1	5,3	n. e.	n. e. (2,220; 176,51) 0,0075	9,952 (1,415; 70,007) 0,0015	0,471 (0,2352; 0,7072) ≤ 0,0001	14,567 (1,787; 118,77) 0,0124

Subpopulation del17p

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipa- tion	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,6593	0,9911	0,7193	0,6599	0,3764	0,2415	0,6034	0,6209	0,4475
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2615	0,2387	0,1703	0,3516	0,7124	0,8045	0,5975	0,7873	0,6258
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,4678	k. A.	0,5717	0,8168	0,9239	k. A.	0,3125	k. A.	k. A.
Region (USA vs. Europa vs. Austra- lien)	0,3425	0,0605	0,6676	0,8601	0,2487	0,2667	0,1087	0,2785	0,7413
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,2386	0,9374	0,1437	0,0920	0,2223	0,5601	0,4619	0,5194	0,0183
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9221	0,5601	0,7004	0,5169	0,4804	0,3854	0,6283	0,4463	0,6163
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4281	0,2505	0,5818	0,5728	0,8426	0,4234	0,3377	0,9634	0,8289
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,8318	0,9345	0,0497	0,8293	0,0875	0,1052	0,3506	0,8380	0,1127

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipa- tion	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,2242	0,0345	0,0623	0,7851	0,3005	0,2921	0,6535	0,5210	0,2861
Vortherapie mit Alemtu- zumab (ja vs. nein)	0,2753	0,0716	0,9133	0,2962	0,5428	0,5383	0,3291	0,3643	0,7784
del11q (ja vs. nein)	0,2586	0,7678	0,9998	0,4320	0,9998	0,9999	0,9999	0,2805	0,2699
β₂-Mikroglobulin zur Base- line (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,7380	k. A.	k. A.	0,4401	0,6456	k. A.	0,9999	0,0425	0,2386

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Schmerz ($p = 0,1703$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0605$) und Obstipation ($p = 0,1087$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz ($p = 0,1437$) und Dyspnoe ($p = 0,0920$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0183$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Insomnie ($p = 0,0875$), Appetitlosigkeit ($p = 0,1052$) und Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1127$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Schmerz ($p = 0,0497$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Schmerz ($p = 0,0623$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0345$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0716$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe ($p = 0,0425$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Austra- lien	25	9	36,0	48	26	1	3,8	n. e.	n. e. (1,623; 121,79); 0,0164	9,360 (1,277; 68,590); 0,0048	0,322 (0,1194; 0,5237); 0,0018	8,768 (1,066; 72,081); 0,0434
	Europa	38	9	23,7	n. e.	38	7	18,4	n. e.	1,374 (0,453; 4,170); 0,5744	1,286 (0,534; 3,098); 0,7792	0,053 (-0,1303; 0,2356); 0,5728	1,021 (0,364; 2,865); 0,9692
	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	19	5	26,3	n. e.	13	4	30,8	24	0,804 (0,169; 3,819); 0,7833	0,855 (0,282; 2,594); 1,0000	-0,045 (-0,3641; 0,2751); 0,7848	0,643 (0,166; 2,486); 0,5222
	nein	44	13	29,5	48	51	4	7,8	n. e.	4,926 (1,471; 16,501); 0,0097	3,767 (1,324; 10,717); 0,0074	0,217 (0,0633; 0,3707); 0,0056	3,441 (1,087; 10,891); 0,0355

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Schmerz													
PCYC- 1112- CA	Geschlecht												
	männ- lich	38	16	42,1	24	41	6	14,6	n. e.	4,242 (1,442; 12,482); 0,0087	2,877 (1,257; 6,585); 0,0111	0,275 (0,0841; 0,4654); 0,0047	2,261 (0,856; 5,973); 0,0997
	weib- lich	25	8	32,0	n. e.	23	6	26,1	n. e.	1,333 (0,381; 4,672); 0,6530	1,227 (0,502; 3,000); 0,7557	0,059 (-0,1971; 0,3153); 0,6510	1,207 (0,399; 3,648) 0,7394
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	7	33,3	36	23	1	4,3	n. e.	n. e. (1,219; 99,249); 0,0326	7,667 (1,027; 57,222); 0,0190	0,290 (0,0717; 0,5080); 0,0092	5,372 (0,646; 44,651); 0,1197
	III-IV	42	17	40,5	24	41	11	26,8	36	1,854 (0,735; 4,680); 0,1910	1,509 (0,808; 2,817); 0,2470	0,136 (-0,0646; 0,3375); 0,1834	1,393 (0,626; 3,100); 0,4162

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	26	14	53,8	10	27	4	14,8	36	6,708 (1,806; 24,194); 0,0045	3,635 (1,375; 9,607); 0,0038	0,390 (0,1565; 0,6241); 0,0011	2,860 (0,904; 9,049); 0,0738
	nein	37	10	27,0	n. e.	37	8	21,6	n. e.	1,343 (0,462; 3,903); 0,5885	1,250 (0,556; 2,811); 0,7870	0,054 (-0,1411; 0,2492); 0,5871	1,108 (0,422; 2,906); 0,8352
Dyspnoe													
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	5	23,8	n. e.	23	2	8,7	n. e.	3,281 (0,562; 19,150); 0,1868	2,738 (0,593; 12,637); 0,2317	0,151 (-0,0644; 0,3666); 0,1693	1,584 (0,290; 8,665); 0,5958
	III-IV	42	8	19,0	n. e.	41	12	29,3	24	0,569 (0,205; 1,581); 0,2793	0,651 (0,297; 1,426); 0,3136	-0,102 (-0,2852; 0,0808); 0,2737	0,532 (0,208; 1,357); 0,1865

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Insomnie													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	5	20,8	n. e.	29	7	24,1	36	0,827 (0,225; 3,039); 0,7749	0,863 (0,314; 2,375); 1,0000	-0,033 (-0,2581; 0,1920); 0,7735	0,614 (0,186; 2,026); 0,4231
	≥ 5 cm	39	15	38,5	22	35	5	14,3	n. e.	3,750 (1,193; 11,791); 0,0237	2,692 (1,091; 6,645); 0,0345	0,242 (0,0500; 0,4335); 0,0134	2,570 (0,874; 7,556); 0,0864
Appetitlosigkeit													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	4	16,7	n. e.	29	5	17,2	n. e.	0,960 (0,227; 4,062); 0,9558	0,967 (0,292; 3,204); 1,0000	-0,006 (-0,2086; 0,1971); 0,9557	0,696 (0,178; 2,729); 0,6032
	≥ 5 cm	39	10	25,6	n. e.	35	2	5,7	n. e.	5,690 (1,151; 28,126); 0,0330	4,487 (1,055; 19,091); 0,0271	0,199 (0,0421; 0,3564); 0,0129	3,694 (0,789; 17,305); 0,0972

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Obstipation													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Austra- lien	25	7	28,0	n. e.	26	2	7,7	n. e.	4,665 (0,864; 25,182); 0,0734	3,640 (0,835; 15,870); 0,0751	0,203 (-0,0006; 0,4067); 0,0506	2,972 (0,589; 15,000); 0,1872
	Europa	38	4	10,5	n. e.	38	5	13,2	n. e.	0,776 (0,192; 3,147); 0,7231	0,800 (0,233; 2,752); 1,0000	-0,026 (-0,1715; 0,1188); 0,7224	0,564 (0,149; 2,133); 0,3990
Fianzielle Schwierigkeiten													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	3	12,5	n. e.	29	5	17,2	n. e.	0,686 (0,146; 3,220); 0,6326	0,725 (0,193; 2,728); 0,7153	-0,047 (-0,2382; 0,1434); 0,6262	0,517 (0,121; 2,208); 0,3730
	≥ 5 cm	39	10	25,6	n. e.	35	3	8,6	n. e.	3,678 (0,921; 14,686); 0,0653	2,991 (0,895; 10,000); 0,0700	0,171 (0,0052; 0,3362); 0,0432	2,085 (0,554; 7,846); 0,2772

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teil- neh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teil- neh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	26	10	38,5	48	27	1	3,7	n. e.	n. e. (1,897; 139,11); 0,0110	10,38 (1,428; 75,502); 0,0022	0,348 (0,148; 0,548); 0,0007	7,033 (0,864; 57,264); 0,0683
	nein	37	8	21,6	n. e.	37	7	18,9	n. e.	1,182 (0,380; 3,680); 0,7726	1,143 (0,462; 2,829); 1,0000	0,027 (-0,1561; 0,2101); 0,7723	1,126 (0,396; 3,201); 0,8233
Schmerz													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	7	29,2	n. e.	29	8	27,6	36	1,081 (0,326; 3,585); 0,8988	1,057 (0,448; 2,494); 1,0000	0,016 (-0,2282; 0,2598); 0,8990	0,786 (0,272; 2,273); 0,6570
	≥ 5 cm	39	17	43,6	24	35	4	11,4	n. e.	5,987 (1,770; 20,247); 0,0040	3,814 (1,419; 10,254); 0,0039	0,322 (0,1336; 0,5096); 0,0008	3,515 (1,146; 10,783); 0,0280

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teil- neh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teil- neh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Diarrhoe													
PCYC- 1112- CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	1	20,0	n. e.	5	3	60,0	36	0,167 (0,010; 2,821); 0,2145	0,333 (0,050; 2,214); 0,5238	-0,400 (-0,9544; 0,1544); 0,1573	0,476 (0,049; 4,643); 0,5230
	> 3,5 mg/L	58	21	36,2	36	59	8	13,6	n. e.	3,618 (1,445; 9,059); 0,0060	2,670 (1,288; 5,537); 0,0054	0,226 (0,0751; 0,3779); 0,0034	1,987 (0,839; 4,704); 0,1186
Finanzielle Schwierigkeiten													
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	8	38,1	36	23	1	4,3	n. e.	n. e. (1,517; 120,82); 0,0197	8,762 (1,194; 64,285); 0,0082	0,337 (0,1137; 0,5613); 0,0031	5,272 (0,653; 42,591); 0,1188
	III-IV	42	5	11,9	n. e.	41	7	17,1	n. e.	0,656 (0,190; 2,265); 0,5053	0,697 (0,241; 2,020); 0,5477	-0,052 (-0,2029; 0,0995); 0,5028	0,529 (0,163; 1,720); 0,2898

Subpopulation doppelt refraktär

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,6164	0,1346	0,2822	0,6010	0,4577	1,0000	0,2215	0,7736	0,9678
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,9770	0,7382	0,9801	0,2917	0,8270	1,0000	k. A.	0,8967	0,3817
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	k. A.	0,2000	0,2165	0,6257	0,4025	1,0000	k. A.	k. A.	k. A.
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,1640	0,9998	0,1409	0,9287	0,1067	1,0000	0,4032	k. A.	0,6575
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,6527	0,4546	0,1267	0,9320	0,2887	1,0000	k. A.	0,9779	0,8468
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,4912	0,9999	0,1931	0,7778	0,6293	1,0000	0,1633	0,0668	0,5260
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,6864	0,9999	0,5192	0,9999	0,4225	1,0000	0,7406	0,9999	1,0000
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2869	0,7166	0,8098	0,9836	0,4519	1,0000	0,9999	0,9998	0,4708

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Vorthherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,8633	0,3973	0,7903	0,9287	0,9917	1,0000	0,9135	0,9999	0,6575
del17q (ja vs. nein)	0,8558	0,9081	0,4992	0,1955	0,2691	1,0000	0,9999	0,9247	0,5445
del11q (ja vs. nein)	1,0000	0,7744	0,9828	0,9081	0,8994	1,0000	0,3752	0,5145	0,6291
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000	0,8086	0,9999	1,0000

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1346$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,2000$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,1640$), Schmerz ($p = 0,1409$) und Insomnie ($p = 0,1067$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt Schmerz ($p = 0,1267$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz ($p = 0,1931$), Obstipation ($p = 0,1633$) und Diarrhoe ($p = 0,0668$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich beim Endpunkt Dyspnoe ($p = 0,1955$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Für Subpopulation doppelt refraktär zeigten sich bei den Subgruppenanalysen keine Belege für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulaion doppelt refraktär													
Fatigue													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Austra- lien	20	11	55,0	14	16	2	12,5	n. e.	8,556 (1,53; 47,96); 0,0147	4,400 (1,13; 17,07); 0,0140	0,425 (0,15; 0,70); 0,0022	2,922 (0,60; 14,23); 0,1843
	Europa	14	6	42,9	24	9	3	33,3	20	1,500 (0,26; 8,58); 0,6486	1,286 (0,43; 3,88); 0,6913	0,095 (0,31; 0,50); 0,6429	0,876 (0,20; 3,77); 0,8595
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	<65 Jahre	15	4	26,7	n. e.	13	2	15,4	n. e.	2,000 (0,30; 13,26); 0,4727	1,733 (0,38; 7,97); 0,6546	0,113 (0,18; 0,41); 0,4574	1,023 (0,17; 5,84); 0,9799
	≥ 65 Jahre	19	12	63,2	8,0	12	1	8,3	n. e.	n. b. (1,99; 178,79); 0,0105	7,579 (1,12; 51,06); 0,0034	0,548 (0,28; 0,81); ,0001	8,370 (1,02; 68,47); 0,0475

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Ethnizität												
	weiß	26	13	50,0	12	22	2	9,1	n. e.	10,000 (1,93; 51,77); 0,0061	5,500 (1,39; 21,78); 0,0041	0,409 (0,18; 0,64); 0,0004	4,662 (1,00; 21,74); 0,0501
	nicht weiß	8	3	37,5	n. e.	3	1	33,3	5,0	1,200 (0,07; 19,63); 0,8983	1,125 (0,18; 7,03); 1,0000	0,042 (0,59; 0,67); 0,8969	0,840 (0,06; 10,88); 0,8939
Schmerz													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Austra- lien	20	11	55,0	12	16	1	6,3	n. e.	n. b. (2,02; 166,69); 0,0098	8800 (1,27; 61,16); 0,0035	0,488 (0,24; 0,74); 0,0001	5,631 (0,68; 46,46); 0,1084
	Europa	14	9	64,3	12	9	4	44,4	20	2,250 (0,41; 12,44) 0,3526	1,446 (0,63; 3,31); 0,4173	0,198 (0,21; 0,61); 0,3433	1,274 (0,36; 4,54); 0,7090

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	8	44,4	16	12	3	25,0	n. e.	2400 (0,48; 11,93); 0,2846	1,778 (0,58;5,38); 0,4425	0,194 (0,14; 0,53); 0,2563	1,190 (0,29; 4,83); 0,8073
	III-IV	16	12	75,0	8,0	13	2	15,4	20	n. b. (2,51; 108,59); 0,0035	4,875 (1,32; 17,99); 0,0025	0,596 (0,31; 0,88); < 0,0001	3,268 (0,68; 15,60); 0,1376
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	20	11	55,0	16	5	2	40,0	n. e.	1,833 (0,25; 13,47); 0,5514	1,375 (0,44; 4,32); 0,6447	0,150 (0,33; 0,63); 0,5416	1,414 (0,29; 6,79); 0,6655
	1	14	9	64,3	8,0	20	3	15,0	n. e.	n. b. (1,97; 52,77); 0,0056	4,286 (1,41; 13,06); 0,0048	0,493 (0,20; 0,79); 0,0011	2,778 (0,65; 11,85); 0,1675
Dyspnoe													
PCYC- 1112- CA	del17q												
	ja	9	1	11,1	n. e.	7	2	28,6	n. e.	0,313 (0,02; 4,41); 0,3892	0,389 (0,04; 3,47); 0,5500	-0,175 (0,57; 0,22); 0,3834	0,000 (0,00; n. b.) 0,9979
	nein	25	6	24,0	n. e.	18	2	11,1	6,0	2,526 (0,45; 14,29); 0,2946	2,160 (0,49; 9,50); 0,4341	0,129 (0,093; 0,35); 0,2543	1,109 (0,22; 5,58); 0,9006

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Insomnie													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Austra- lien	20	9	45,0	36	16	1	6,3	n. e.	n. b. (1,35; 111,60); 0,0260	7,200 (1,02; 51,04); 0,0219	0,388 (0,14; 0,64); 0,0022	4,000 (0,47; 33,93); 0,2037
	Europa	14	7	50,0	16	9	4	44,4	8,0	1,250 (0,23; 6,72); 0,7947	1,125 (0,46; 2,76); 1,0000	0,056 (0,36; 0,47); 0,7941	0,463 (0,12; 1;87) 0,2788
Obstipation													
PCYC- 1112- CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	20	5	25,0	n. e.	20	2	40,0	36	0,500 (0,06; 3,91); 0,5085	0,625 (0,17; 2,33); 0,5968	0,150 (0,61; 0,32); 0,5312	0,468 (0,07; 2,95); 0,4193
	1	14	4	28,6	n. e.	14	2	10,0	n. e.	3,600 (0,56; 23,24); 0,1783	2,857 (0,60; 13,51) 0,2022	0,186 (0,08; 0;46) 0,1788	1,583 (0,28; 9,01) 0,6046
Diarrhoe													
PCYC- 1112- CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	20	10	50,0	16	5	2	40,0	n. e.	1,500 (0,20; 11,00); 0,6900	1,250 (0,39; 3,97); 1,0000	0,100 (0,38; 0,58); 0,6843	1,115 (0,20; 6,12); 0,9003
	1	14	8	57,1	12	20	1	5,0	n. e.	n. b. (2,61; 245,73); 0,0053	11,43 (1,60; 81,42) 0,0012	0,521 (0,25; 0,79); 0,0002	8;664 (1,05; 71,61); 0,0451

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen MCID-SenkungGesamtpopulation

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Senkung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Gesamtpopulation PCYC-1112-CA

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipa- tion	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,9206	0,0633	0,2948	0,9152	0,0317	0,8570	0,9121	0,5213	0,7920
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4335	0,4612	0,10200	0,2878	0,3626	0,8644	0,2360	0,1550	0,9566
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2407	0,0954	0,7784	0,2882	0,9231	0,1536	0,7536	0,4425	0,7823
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,4242	0,5838	0,6643	0,7546	0,7477	0,5959	0,0150	0,8133	0,0393
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,5339	0,7246	0,9235	0,6502	0,1510	0,6016	0,6407	0,9078	0,8726
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,3349	0,4306	0,7178	0,0201	0,6963	0,7758	0,1357	0,1151	0,8833
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,3378	0,7369	0,0253	0,5879	0,1366	0,6677	0,2068	0,1575	0,2945

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipa- tion	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9553	0,7786	0,4280	0,5149	0,7883	0,3876	0,5663	0,9351	0,1323
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,6070	0,2664	0,5148	0,3837	0,8875	0,3827	0,0125	0,7736	0,3203
Vortherapie mit Alemtu- zumab (ja vs. nein)	0,8753	0,2141	0,1312	0,1450	0,3642	0,8406	0,6828	0,7462	0,9826
del17p (ja vs. nein)	0,9103	0,1686	0,5346	0,3521	0,9883	0,5945	0,4322	0,4369	0,0275
del11q (ja vs. nein)	0,0016	0,0182	0,0405	0,0005	0,3618	0,0003	0,1957	0,0052	0,3831
β_2-Mikroglobulin zur Base- line ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,1954	0,9024	0,3526	0,0750	0,8176	0,1833	0,5718	0,5200	0,9893

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0633$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Insomnie ($p = 0,0317$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe ($p = 0,1550$) und Schmerz ($p = 0,1020$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0954$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,1536$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten Obstipation ($p = 0,0150$) und Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0393$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt Insomnie ($p = 0,1510$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten Obstipation ($p = 0,1357$) und Diarrhoe ($p = 0,1151$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Dyspnoe ($p = 0,0201$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien zeigte sich bei den Endpunkten Insomnie ($p = 0,1366$) und Diarrhoe ($p = 0,1575$) ein Hinweis und bei Schmerz ($p = 0,0253$) ein Beleg auf Effektmodifikation

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1323$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Obstipation ($p = 0,0125$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich beim Endpunkt Dyspnoe ($p = 0,1450$) und Schmerz ($p = 0,1312$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1686$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0275$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Obstipation ($p = 0,1957$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte Fatigue ($p = 0,0016$), Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0182$), Dyspnoe ($p = 0,0005$), Appetitlosigkeit ($p = 0,0003$), Diarrhoe ($p = 0,0052$) und Schmerz ($p = 0,0405$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,1954$), Dyspnoe ($p = 0,0750$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,1833$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil-nehmer	Senkung			Anzahl Studien-teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
Fatigue													
PCYC-1112- CA	ß ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	30	13	43,3	12	28	13	46,4	16	0,882 (0,313; 2,486) 0,8128	0,933 (0,527; 1,652) 1,0000	-0,031 (-0,2870; 0,2251) 0,8127	1,029 (0,439; 2,413) 0,9480
	> 3,5 mg/L	165	92	55,8	8,0	168	68	40,5	8,0	1,853 (1,200; 2,864) 0,0054	1,378 (1,096; 1,731) 0,0061	0,153 (0,0467; 0,2589) 0,0047	1,212 (0,844; 1,740) 0,2986
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC-1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	13	16,9	n. e.	75	8	10,7	n. e.	1,701 (0,661; 4,377) 0,2705	1,583 (0,696; 3,598) 0,3484	0,062 (-0,0468; 0,1712) 0,2637	1,469 (0,596; 3,624) 0,4035
	≥ 65 Jahre	118	12	10,2	n. e.	121	21	17,4	n. e.	0,539 (0,252; 1,153) 0,1111	0,586 (0,302; 1,136) 0,1339	-0,072 (-0,1586; 0,0149) 0,1045	0,404 (0,194; 0,843) 0,0158
PCYC-1112-	Ethnizität												

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

CA	weiß	174	24	13,8	n. e.	177	24	13,6	n. e.	1,020 (0,555; 1,875) 0,9492	1,017 (0,601; 1,721) 1,0000	0,002 (-0,0696; 0,0742) 0,9492	0,801 (0,447; 1,436) 0,4559
	nicht weiß	21	1	4,8	n. e.	19	5	26,3	n. e.	0,140 (0,015; 1,332) 0,0872	0,181 (0,023; 1,413) 0,0848	-0,216 (-0,4335; 0,0024) 0,0526	0,124 (0,014; 1,127) 0,0638
	del17p												
	ja	63	11	17,5	n. e.	64	8	12,5	n. e.	1,481 (0,553; 3,968) 0,4351	1,397 (0,602; 3,241) 0,4660	0,050 (-0,0743; 0,1735) 0,4327	0,980 (0,383; 2,508) 0,9665
	nein	132	14	10,6	n. e.	132	21	15,9	n. e.	0,627 (0,304; 1,294) 0,2067	0,667 (0,354; 1,254) 0,2761	-0,053 (-0,1346; 0,0285) 0,2025	0,529 (0,262; 1,066) 0,0750
Schmerz													
PCYC-1112-CA	Geschlecht												
	männlich	129	30	23,3	n. e.	137	37	27,0	n. e.	0,819 (0,47; 1,428); 0,4815	0,861 (0,567; 1,307); 0,5721	-0,038 (-0,142; 0,067); 0,4801	0,628 (0,373; 1,058); 0,0807
	weiblich	66	20	30,3	n. e.	11	59	18,6	n. e.	1,897 (0,819; 4,393); 0,1349	1,625 (0,851; 3,103); 0,1506	0,117 (-0,032; 0,266); 0,1248	1,597 (0,731; 3,492); 0,2404
	Vorthérapien mit Alemtuzumab												
	ja	40	16	40,0	36	33	8	24,2	n. e.	2,083 (0,754; 5,759); 0,1572	1,65 (0,809; 3,365); 0,2118	0,158 (-0,053; 0,368); 0,1429	1,215 (0,477; 3,093); 0,6825

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

	nein	155	34	21,9	n. e.	163	40	24,5	n. e.	0,864 (0,513; 1,456); 0,5829	0,894 (0,599; 1,335); 0,5981	-0,026 (-0,118; 0,067); 0,5822	0,736 (0,451; 1,202); 0,2203
Dyspnoe													
PCYC-1112- CA	Vortherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	22	55,0	8,0	33	9	27,3	n. e.	3,259 (1,214; 8,748) 0,0190	2,017 (1,081; 3,763) 0,0197	0,277 (0,0608; 0,4937) 0,0121	1,639 (0,701; 3,835) 0,2544
	nein	155	47	30,3	n. e.	163	38	23,3	n. e.	1,432 (0,869; 2,358) 0,1589	1,301 (0,901; 1,877) 0,1655	0,070 (-0,0271; 0,1673) 0,1576	1,166 (0,738; 1,842) 0,5110
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	30	6	20,0	n. e.	28	8	28,6	n. e.	0,625 (0,186; 2,103) 0,4478	0,700 (0,278; 1,765) 0,5450	-0,086 (-0,3059; 0,1345) 0,4455	0,608 (0,192; 1,918) 0,3955
	> 3,5 mg/L	165	63	38,2	36	168	39	23,2	n. e.	2,043 (1,269; 3,289) 0,0033	1,645 (1,175; 2,303) 0,0042	0,150 (0,0518; 0,2475) 0,0027	1,475 (0,962; 2,262) 0,0750
Insomnie													
PCYC-1112- CA	RAI-Stadium bei Screening												
	0-II	86	29	33,7	n. e.	83	23	27,7	n. e.	1,327 (0,688; 2,559) 0,3980	1,217 (0,771; 1,921) 0,4103	0,060 (-0,0787; 0,1989) 0,3959	0,940 (0,520; 1,700) 0,8380
	III-IV	109	25	22,9	60	113	34	30,1	36	0,692 (0,379; 1,261) 0,2289	0,762 (0,489; 1,189) 0,2874	-0,072 (-0,1872; 0,0441)	0,553 (0,316; 0,967)

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

												0,2255	0,0379
	Anzahl Vorthérapien												
	< 3	92	23	25,0	n. e.	106	35	33,0	36	0,676 (0,363; 1,259) 0,2174	0,757 (0,485; 1,183) 0,2732	-0,080 (-0,2061; 0,0457) 0,2118	0,648 (0,3700; 1,134) 0,1288
	≥ 3	103	31	30,1	60	90	22	24,4	n. e.	1,331 (0,702; 2,521) 0,3808	1,231 (0,771; 1,965) 0,4212	0,057 (-0,0689; 0,1819) 0,3770	0,836 (0,462; 1,513) 0,5538
Appetitlosigkeit													
PCYC-1112-CA	Ethnizität												
	USA/ Australien	96	30	31,3	n. e.	96	26	27,1	n. e.	1,224 (0,656; 2,283) 0,5256	1,154 (0,741; 1,796) 0,6341	0,042 (-0,0868; 0,1701) 0,5249	0,955 (0,535; 1,708) 0,8779
	Europa	99	24	24,2	48	100	25	25,0	n. e.	0,960 (0,504; 1,830) 0,9013	0,970 (0,596; 1,577) 1,0000	-0,008 (-0,1273; 0,1121) 0,9013	0,699 (0,385; 1,269) 0,2390
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	30	4	13,3	n. e.	28	7	25,0	n. e.	0,462 (0,119; 1,792) 0,2639	0,533 (0,175; 1,627) 0,3248	-0,117 (-0,3180; 0,0846) 0,2560	0,474 (0,133; 1,688) 0,2491
	> 3,5 mg/L	165	40	30,3	n. e.	168	44	26,2	n. e.	1,225 (0,760; 1,976) 0,4048	1,157 (0,821; 1,631) 0,4653	0,041 (-0,0555; 0,1378) 0,4042	0,903 (0,581; 1,404) 0,6495
Obstipation													
PCYC-1112-	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												

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

CA	0	79	12	15,2	n. e.	80	4	5,0	n. e.	3,403 (1,047; 11,054) 0,0417	3,038 (1,023; 9,018) 0,0375	0,102 (0,0095; 0,1943) 0,0307	2,611 (0,822; 8,290) 0,1036
	1	116	21	18,1	n. e.	116	18	15,5	n. e.	1,204 (0,604; 2,399) 0,5987	1,167 (0,657; 2,072) 0,7259	0,026 (-0,0703; 0,1220) 0,5982	0,976 (0,504; 1,893) 0,9433
	del11q												
	ja	63	10	15,9	n. e.	59	3	5,1	n. e.	3,521 (0,919; 13,498) 0,0663	3,122 (0,903; 10,791) 0,0773	0,108 (0,0017; 0,2141) 0,0465	2,238 (0,599; 8,359) 0,2306
	nein	132	23	17,4	n. e.	137	19	13,9	n. e.	1,310 (0,677; 2,538) 0,4227	1,256 (0,719; 2,196) 0,5022	0,036 (-0,0513; 0,1224) 0,4221	1,160 (0,615; 2,188) 0,6463
Diarrhoe													
PCYC-1112- CA	Geschlecht												
	männlich	129	23	17,8	n. e.	137	18	13,1	n. e.	1,434 (0,734; 2,803) 0,2912	1,357 (0,769; 2,395) 0,3120	0,047 (-0,0401; 0,1339) 0,2904	1,065 (0,565; 2,006) 0,8463
	weiblich	66	9	13,6	n. e.	59	12	20,3	n. e.	0,618 (0,240; 1,594) 0,3197	0,670 (0,304; 1,477) 0,3467	-0,067 (-0,1989; 0,0649) 0,3193	0,550 (0,225; 1,340) 0,1880
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	79	13	16,5	n. e.	80	7	8,8	n. e.	2,054 (0,773; 5,458) 0,1488	1,881 (0,792; 4,465) 0,1589	0,077 (-0,0255; 0,1796) 0,1409	1,527 (0,596; 3,915) 0,3782

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

	1	116	19	16,4	n. e.	116	23	19,8	n. e.	0,792 (0,405; 1,549) 0,4958	0,826 (0,476; 1,432) 0,6094	-0,034 (-0,1335; 0,0645) 0,4948	0,658 (0,352; 1,232) 0,1909
PCYC-1112-CA	Anzahl Vortherapien												
	< 3	92	18	19,6	n. e.	106	14	13,2	n. e.	1,598 (0,746; 3,426) 0,2280	1,481 (0,781; 2,810) 0,2497	0,064 (-0,0400; 0,1671) 0,2289	1,384 (0,671; 2,856) 0,3791
	≥ 3	103	14	13,6	n. e.	90	16	17,8	n. e.	0,728 (0,333; 1,588) 0,4245	0,765 (0,395; 1,478) 0,4342	-0,042 (-0,1449; 0,0612) 0,4260	0,496 (0,238; 1,034) 0,0614
Finanzielle Schwierigkeiten													
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	71	14	19,7	n. e.	92	16	17,4	n. e.	1,167 (0,527; 2,584) 0,7040	1,134 (0,594; 2,165) 0,8388	0,023 (-0,0974; 0,1440) 0,7055	0,936 (0,446; 1,962) 0,8606
	≥ 5 cm	124	30	24,2	60	104	11	10,6	n. e.	2,698 (1,277; 5,701) 0,0093	2,287 (1,206; 4,337) 0,0091	0,136 (0,0404; 0,2320) 0,0053	1,914 (0,935; 3,915) 0,0755

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
Fatigue													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	63	42	66,7	8,0	59	18	30,5	16	4,556 (2,125; 9,766) < 0,0001	2,185 (1,432; 3,335) < 0,0001	0,362 (0,1962; 0,5270) < 0,0001	2,562 (1,376; 4,771) 0,0030
	nein	132	63	47,7	12	137	63	46,0	8,0	1,072 (0,664; 1,732) 0,7747	1,038 (0,805; 1,339) 0,8076	0,017 (-0,1019; 0,1367) 0,7747	0,861 (0,577; 1,285) 0,4649
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	63	12	19,0	n. e.	59	5	8,5	n. e.	2,541 (0,836; 7,720) 0,1000	2,248 (0,843; 5,995) 0,1187	0,106 (-0,0145; 0,2259) 0,0847	1,562 (0,537; 4,540) 0,4126
	nein	132	13	9,8	n. e.	137	24	17,5	n. e.	0,514 (0,250; 1,059) 0,0713	0,562 (0,299; 1,057) 0,0778	-0,077 (-0,1582; 0,0048) 0,0650	0,452 (0,225; 0,907) 0,0255

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Schmerz													
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vorthapien												
	< 3	92	18	19,6	n. e.	106	30	28,3	n. e.	0,616 (0,317; 1,2); 0,1544	0,691 (0,414; 1,155); 0,1842	-0,087 (-0,205; 0,031); 0,1468	0,556 (0,297; 1,042); 0,0671
	≥ 3	103	32	31,1	n. e.	90	18	20,0	n. e.	0,91 (0,499; 1,66); 0,7588	0,932 (0,594; 1,461); 0,8781	-0,018 (-0,131; 0,095); 0,7592	0,692 (0,38; 1,234); 0,2124
	del11q												
	ja	63	18	28,6	n. e.	59	11	18,6	n. e.	2,182 (0,943; 5,048); 0,0683	1,78 (0,945; 3,381); 0,0986	0,147 (-0,006; 0,2999); 0,06	1,347 (0,602; 3,015); 0,4686
	nein	132	29	22,0	n. e.	137	37	27,0	n. e.	0,761 (0,435; 1,33); 0,3378	0,813 (0,533; 1,242); 0,3955	-0,05 (-0,153; 0,052); 0,336	0,665 (0,396; 1,117); 0,123
Dyspnoe													
PCYC- 1112- CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	79	29	36,7	n. e.	80	11	13,8	n. e.	3,638 (1,662; 7,966) 0,0012	2,670 (1,435; 4,965) 0,0009	0,230 (0,0992; 0,3599) 0,0006	2,581 (1,244; 5,354) 0,0109
	1	116	40	34,5	n. e.	116	36	31,0	24	1,170 (0,676; 2,025) 0,5759	1,111 (0,768; 1,608) 0,6749	0,034 (-0,0862; 0,1552) 0,5755	0,943 (0,579; 1,536) 0,8143

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	63	30	47,6	8,0	59	7	11,9	n. e.	6,753 (2,661; 17,137) < 0,0001	4,014 (1,911; 8,430) < 0,0001	0,358 (0,2092; 0,5059) < 0,0001	4,058 (1,700; 9,685) 0,0016
	nein	132	39	29,5	n. e.	137	40	29,2	n. e.	1,017 (0,602; 1,719) 0,9500	1,012 (0,699; 1,466) 1,0000	0,003 (-0,1054; 0,1124) 0,9500	0,847 (0,529; 1,358) 0,4913
Insomnie													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	19	24,7	60	75	29	38,7	20	0,520 (0,259; 1,042) 0,0653	0,638 (0,394; 1,035) 0,0810	-0,140 (-0,2863; 0,0064) 0,0610	0,517 (0,279; 0,957) 0,0358
	≥ 65 Jahre	118	35	29,7	n. e.	121	28	23,1	n. e.	1,401 (0,785; 2,497) 0,2536	1,282 (0,836; 1,965) 0,3043	0,065 (-0,0463; 0,1767) 0,2518	0,972 (0,569; 1,659) 0,9157
Appetitlosigkeit													
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	63	24	38,1	48	59	7	11,9	n. e.	4,571 (1,788; 11,687) 0,0015	3,211 (1,497; 6,889) 0,0015	0,262 (0,1167; 0,4079) 0,0004	2,652 (1,089; 6,458) 0,0317
	nein	132	30	22,7	n. e.	137	44	32,1	n. e.	0,622 (0,361; 1,069) 0,0859	0,708 (0,475; 1,053) 0,1014	-0,094 (-0,1998; 0,0120) 0,0824	0,536 (0,325; 0,883) 0,0144

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Obstipation													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Australien	96	21	21,9	n. e.	96	7	7,3	n. e.	3,560 (1,434; 8,833) 0,0062	3,000 (1,338; 6,725) 0,0070	0,146 (0,0481; 0,2435) 0,0034	2,673 (1,109; 6,441) 0,0284
	Europa	99	12	12,1	n. e.	100	15	15,0	n. e.	0,782 (0,346; 1,767) 0,5539	0,808 (0,399; 1,638) 0,6796	-0,029 (-0,1238; 0,0662) 0,5527	0,644 (0,292; 1,419) 0,2750
	Refraktäre Erkrankung												
	ja	87	21	24,1	n. e.	88	7	8,0	n. e.	3,682 (1,474; 9,192) 0,0052	3,034 (1,360; 6,770) 0,0039	0,162 (0,0556; 0,2680) 0,0028	2,534 (1,048; 6,124) 0,0390
	nein	108	12	11,1	n. e.	108	15	13,9	n. e.	0,775 (0,344; 1,744) 0,5378	0,800 (0,393; 1,628) 0,6814	-0,028 (-0,1159; 0,0604) 0,5367	0,690 (0,314; 1,513) 0,3540
Diarrhoe													
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	63	15	23,8	n. e.	59	4	6,8	n. e.	4,296 (1,335; 13,823) 0,0145	3,512 (1,236; 9,978) 0,0120	0,170 (0,0471; 0,2935) 0,0067	2,588 (0,841; 7,971) 0,0975
	nein	132	17	12,9	n. e.	137	26	19,0	n. e.	0,631 (0,325; 1,227) 0,1747	0,679 (0,387; 1,191) 0,1866	-0,061 (-0,1480; 0,0261) 0,1696	0,562 (0,300; 1,054) 0,0725

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Finanzielle Schwierigkeiten													
PCYC-1112-CA	Region												
	USA/ Australien	96	32	33,3	60	96	14	14,6	n. e.	2,929 (1,443; 5,945) 0,0029	2,286 (1,305; 4,004) 0,0038	0,188 (0,0697; 0,3053) 0,0018	1,983 (1,024; 3,842) 0,0424
	Europa	99	12	12,1	n. e.	100	13	13,0	n. e.	0,923 (0,399; 2,136) 0,8517	0,932 (0,448; 1,942) 1,0000	-0,009 (-0,1009; 0,0833) 0,8516	0,758 (0,341; 1,685) 0,4959
PCYC-1112-CA	del17p												
	ja	63	12	19,0	n. e.	64	14	21,9	n. e.	0,840 (0,354; 1,994) 0,8265	0,871 (0,438; 1,733) 0,8265	-0,028 (-0,1685; 0,1119) 0,6927	0,566 (0,252; 1,274) 0,1691
	nein	132	32	24,2	60	132	13	9,8	n. e.	2,929 (1,459; 5,883) 0,0025	2,462 (1,354; 4,475) 0,0029	0,144 (0,0549; 0,2330) 0,0015	2,251 (1,160; 4,368) 0,0164

Subpopulation del17p

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID- Senkung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipa- tion	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,958	0,0184	0,8427	0,3107	0,4154	0,8219	0,8870	0,2008	0,5213
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,7684	0,5233	0,9030	0,4144	0,7339	0,4532	0,5609	0,1932	0,0447
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,1760	0,3790	0,4560	0,4659	k. A.	0,9603	k. A.	k. A.	0,6837
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,7449	0,6263	0,7407	0,0392	0,8209	0,1961	0,4364	0,5007	0,3261
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,0602	0,4975	0,8494	0,7689	0,4469	0,1555	0,2315	0,4580	0,6525
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,8798	0,9544	0,5540	0,8282	0,8146	0,5387	0,4979	0,6085	0,7530
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7677	0,6087	0,3413	0,4219	0,3101	0,6329	0,6244	0,8931	0,9470
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9670	0,2098	0,9765	0,1209	0,8213	0,2192	0,7433	0,1412	0,1239

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipa- tion	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,4803	0,1131	0,2030	0,4649	0,2864	0,7041	0,7608	0,2483	0,6847
Vortherapie mit Alemtu- zumab (ja vs. nein)	0,8320	0,3691	0,0503	0,1389	0,8736	0,8096	0,9999	0,1833	0,5124
del11q (ja vs. nein)	0,0029	0,9999	0,0381	0,0401	0,4721	0,0382	0,6188	0,9999	0,9999
β₂-Mikroglobulin zur Base- line (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,0915	0,9999	0,3647	k. A.	0,9998	k. A.	k. A.	k. A.	0,5556

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0184$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe ($p = 0,1932$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0447$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,1760$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt Appetitlosigkeit ($p = 0,1961$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Dyspnoe ($p = 0,0392$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,0602$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,1555$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Dyspnoe ($p = 0,1209$), Diarrhoe ($p = 0,1412$) und Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1239$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1131$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz ($p = 0,0503$), Dyspnoe ($p = 0,1389$) und Diarrhoe ($p = 0,1833$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,0029$), Schmerz ($p = 0,0381$), Dyspnoe ($p = 0,0401$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,0382$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,0915$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID- Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
Fatigue													
PCYC- 1112- CA	Ethnizität												
	weiß	56	32	57,1	12	56	22	39,3	8,0	2,061 (0,970; 4,377); 0,0600	1,455 (0,978; 2,163); 0,0883	0,179 (-0,0035; 0,3607); 0,0546	0,861 (0,460; 1,613); 0,6413
	nicht weiß	7	3	42,9	8,0	8	5	62,5	8,0	0,450 (0,057; 3,570); 0,4499	0,686 (0,250; 1,882); 0,6193	-0,196 (-0,6934; 0,3005); 0,4385	1,268 (0,143; 11,270); 0,8313
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	13	61,9	12	23	6	26,1	6,0	4,604 (1,278; 16,582); 0,0195	2,373 (1,104; 5,101); 0,0319	0,358 (0,0837; 0,6327); 0,0105	0,965 (0,322; 2,888); 0,9485
	III-IV	42	22	52,4	8,0	41	21	51,2	8,0	1,048 (0,443; 2,479); 0,9157	1,023 (0,675; 1,549); 1,0000	0,012 (-0,2034; 0,2266); 0,9157	0,805 (0,400; 1,620); 0,5436

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	2	40,0	24	5	4	80,0	16	0,167 (0,010; 2,821); 0,2145	0,500 (0,157; 1,594); 0,5238	-0,400 (-0,9544; 0,1544); 0,1573	0,739 (0,119; 4,604); 0,7457
	> 3,5 mg/L	58	33	56,9	8,0	59	23	39,0	8,0	2,066 (0,988; 4,319	1,460 (0,988; 2,156); 0,0650	0,179 (0,0010; 0,3573); 0,0487	0,819 (0,435; 1,541); 0,5361
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	26	3	11,5	n. e.	27	5	18,5	n. e.	0,574 (0,122; 2,693); 0,4815	0,623 (0,165; 2,347); 0,7040	-0,070 (-0,2610; 0,1214); 0,4742	0,299 (0,069; 1,294); 0,1062
	nein	37	8	21,6	n. e.	37	3	8,1	n. e.	3,126 (0,758; 12,887); 0,1147	2,667 (0,767; 9,272); 0,1898	0,135 (-0,0240; 0,2943); 0,0961	2,573 (0,662; 9,998); 0,1723
Schmerz													
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	19	8	42,1	20	13	1	7,7	n. e.	8,727 (0,935; 81,491); 0,0573	5,474 (0,774; 38,685); 0,0497	0,344 (0,0790; 0,6092); 0,0109	5,596 (0,655; 47,822); 0,1157
	nein	44	10	22,7	n. e.	51	14	27,5	n. e.	0,777 (0,305; 1,981); 0,5977	0,828 (0,409; 1,674); 0,6424	-0,047 (-0,2214; 0,1269); 0,5950	0,565 (0,234; 1,365); 0,2047

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Dyspnoe													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	5	20,8	n. e.	29	9	31,0	8,0	0,585 (0,166; 2,063); 0,4043	0,671 (0,260; 1,736); 0,5350	-0,102 (-0,3360; 0,1320); 0,3928	0,398 (0,122; 1,303); 0,1280
	≥ 5 cm	39	15	38,5	16	35	16	22,9	16	2,109 (0,761; 5,845); 0,1512	1,683 (0,814; 3,480); 0,2090	0,156 (-0,0505; 0,3626); 0,1387	1,472 (0,572; 3,787); 0,4225
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	19	8	42,1	16	13	2	15,4	n. e.	4,000 (0,688; 23,260); 0,1227	2,737 (0,689; 10,874); 0,1408	0,267 (-0,0290; 0,5634); 0,0771	2,283 (0,439; 11,864); 0,3262
	nein	44	12	27,3	n. e.	51	15	29,4	16	0,900 (0,367; 2,205); 0,8177	0,927 (0,487; 1,764); 0,8246	-0,021 (-0,2029; 0,1601); 0,8174	0,658 (0,286; 1,517); 0,3264
Appetitlosigkeit													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Austra- lien	25	8	32,0	n. e.	26	10	38,5	12	0,753 (0,238; 2,386); 0,6297	0,832 (0,393; 1,762); 0,7712	-0,065 (-0,3262; 0,1969); 0,6282	0,660 (0,234; 1,860); 0,4323
	Europa	38	11	28,9	n. e.	38	6	15,8	n. e.	2,173 (0,710; 6,652); 0,1740	1,833 (0,755; 4,452); 0,2707	0,132 (-0,0534; 0,3166); 0,1634	1,123 (0,394; 3,198); 0,8286

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	8	38,1	16	23	4	17,4	n. e.	2,923 (0,726; 11,762); 0,1310	2,190 (0,771; 6,224); 0,1791	0,207 (-0,0521; 0,4661); 0,1173	1,220 (0,328; 4,540); 0,7670
	III-IV	42	11	26,2	n. e.	41	12	29,3	n. e.	0,858 (0,328; 2,244); 0,7542	0,895 (0,446; 1,795); 0,8095	-0,031 (-0,2233; 0,1618); 0,7541	0,737 (0,300; 1,808); 0,5051
Diarrhoe													
PCYC- 1112- CA	Geschlecht												
	männ- lich	38	4	10,5	n. e.	41	3	7,3	n. e.	1,490 (0,311; 7,139); 0,6178	1,439 (0,344; 6,014); 0,7053	0,032 (-0,0939; 0,1581); 0,6176	0,859 (0,189; 3,906); 0,8442
	weiblich	25	2	8,0	n. e.	23	5	21,7	n. e.	0,313 (0,054; 1,805); 0,1939	0,368 (0,079; 1,715); 0,2366	-0,137 (-0,3367; 0,0619); 0,1767	0,269 (0,049; 1,467); 0,1292
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	1	4,2	n. e.	29	5	17,2	n. e.	0,209 (0,023; 1,925); 0,1669	0,242 (0,030; 1,930); 0,2044	-0,131 (-0,2898; 0,0283); 0,1071	0,167 (0,019; 1,497); 0,1098
	≥ 5 cm	39	5	12,8	n. e.	35	3	8,6	n. e.	1,568 (0,346; 7,103); 0,5592	1,496 (0,385; 5,808); 0,7143	0,042 (-0,0975; 0,1825); 0,5520	0,827 (0,191; 3,582); 0,7996

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	Ja	19	1	5,3	n. e.	13	3	23,1	n. e.	0,185 (0,017; 2,024); 0,1670	0,228 (0,027; 1,959); 0,2788	-0,178 (-0,4282; 0,0719); 0,1627	0,125 (0,013; 1,212); 0,0729
	Nein	44	5	11,4	n. e.	51	5	9,8	n. e.	1,179 (0,318; 4,376); 0,8051	1,159 (0,359; 3,743); 0,8051	0,016 (-0,1087; 0,1399); 0,8058	0,834 (0,235; 2,962); 0,7792
Finanzielle Schwierigkeiten													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	24	2	8,3	n. e.	29	7	24,1	n. e.	0,286 (0,053; 1,531); 0,1436	0,345 (0,079; 1,510); 0,1595	-0,158 (-0,3491; 0,0330); 0,1049	0,221 (0,044; 1,102); 0,0656
	≥ 5 cm	39	10	25,6	n. e.	35	7	20,0	n. e.	1,379 (0,461; 4,130); 0,5655	1,282 (0,547; 3,003); 0,5934	0,056 (-0,1342; 0,2470); 0,5619	0,842 (0,300; 2,363); 0,7441

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID- Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
Fatigue													
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	13	10	76,9	6,0	14	1	7,1	n. e.	n. e. (3,897; 481,73); 0,0022	10,77 (1,592; 72,871); 0,0003	0,698 (0,4320; 0,9636); < 0,0001	10,782 (1,227; 94,785); 0,0320
	nein	50	25	50,0	16	50	26	52,0	5,0	0,923 (0,421; 2,022); 0,8415	0,962 (0,655; 1,412); 1,0000	-0,020 (-0,2159; 0,1759); 0,8414	0,520 (0,271; 1,000); 0,0499
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	24	8	33,3	n. e.	27	2	7,4	n. e.	6,250 (1,175; 33,258); 0,0317	4,500 (1,057; 19,158); 0,0326	0,259 (0,0464; 0,4722); 0,0170	3,833 (0,784; 18,753); 0,0971
	≥ 65 Jahre	39	3	7,7	n. e.	37	6	16,2	n. e.	0,431 (0,099; 1,867); 0,2601	0,474 (0,128; 1,760); 0,3035	-0,085 (-0,2305; 0,0600); 0,2501	0,312 (0,076; 1,281); 0,1060

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Schmerz													
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	13	6	46,2	16	14	1	7,1	n. e.	n. e. (1,108; 112,01); 0,0406	6,462 (0,894; 46,698); 0,0329	0,390 (0,0874; 0,6928); 0,0115	2,762 (0,288; 26,495); 0,3786
	nein	50	12	24,0	n. e.	50	14	28,0	n. e.	0,812 (0,332; 1,989); 0,6487	0,857 (0,441; 1,665); 0,8200	-0,040 (-0,2118; 0,1318); 0,6481	0,700 (0,303; 1,613); 0,4020
Dyspnoe													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Australien	25	8	32,0	n. e.	26	12	46,2	8,0	0,549 (0,176; 1,717); 0,3028	0,693 (0,342; 1,405); 0,3929	-0,142 (-0,4064; 0,1233); 0,2949	0,438 (0,156; 1,230); 0,1171
	Europa	38	12	31,6	16	38	5	13,2	n. e.	3,046 (0,952; 9,746); 0,0605	2,400 (0,936; 6,153); 0,0969	0,184 (0,0015; 0,3669); 0,0482	1,931 (0,642; 5,804); 0,2415
PCYC- 1112- CA	del11q												
	Ja	13	7	53,8	6,0	14	2	14,3	16	6,999 (1,098; 44,600); 0,0395	3,769 (0,950; 14,956); 0,0461	0,396 (0,0684; 0,7228); 0,0178	1,914 (0,349; 10,492); 0,4547
	Nein	50	13	26,0	n. e.	50	15	30,0	16	0,820 (0,342; 1,966) 0,6562	0,867 (0,461; 1,629); 0,8240	-0,040 (-0,2158; 0,1358); 0,6557	0,671 (0,297; 1,519); 0,3387

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Appetitlosigkeit													
PCYC- 1112- CA	del11q												
	Ja	13	6	46,2	8,0	14	1	7,,1	n. e.	n. e. (1,108; 112,01); 0,0406	6,462 (0,894; 46,698); 0,0329	0,390 (0,0874; 0,6928); 0,0115	2,433 (0,271; 21,872); 0,4275
	Nein	50	13	26,0	n. e.	50	15	30,0	20	0,820 (0,342; 1,966); 0,6562	0,867 (0,461; 1,629); 0,8240	-0,040 (-0,2158; 0,1358); 0,6557	0,674 (0,304; 1,496); 0,3322
Fianzielle Schwierigkeiten													
PCYC- 1112- CA	Geschlecht												
	männlich	38	8	21,1	n. e.	41	5	12,2	n. e.	1,920 (0,568; 6,490); 0,2938	1,726 (0,618; 4,819); 0,3681	0,089 (-0,0752; 0,2524); 0,2892	1,165 (0,370; 3,669); 0,7946
	weiblich	25	4	16,0	n. e.	23	9	39,1	8,0	0,296 (0,076; 1,152); 0,0792	0,409 (0,146; 1,148); 0,1060	-0,231 (-0,4771; 0,0145); 0,0652	0,241 (0,068; 0,859); 0,0282

Subpopulation doppelt refraktär

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID- Senkung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Subpopulation doppelt refraktär, PCYC-1112-CA

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3280	0,9999	0,9160	0,6780	0,3700	0,8581	1,0000	0,0589	0,2125
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1075	0,6865	0,3149	0,0650	0,4896	0,4560	1,0000	0,4646	0,6495
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,3180	k. A.	k. A.	0,5055	k. A.	0,6395	1,0000	k. A.	k. A.
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,9473	0,6953	0,6837	0,7179	0,6213	0,0803	1,0000	0,9808	0,4446
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,6069	0,9999	0,9751	0,7776	0,0150	0,7414	1,0000	0,6008	0,1597
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,8774	0,9999	0,5776	0,9999	0,4890	0,4582	1,0000	0,9999	0,9999
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,6868	0,9999	0,4017	0,9999	0,3713	0,2756	1,0000	0,9999	0,9999
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,5826	0,4381	0,9998	0,2047	0,2118	0,5810	1,0000	0,6386	0,9999

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Vorthherapie mit Alemtuzum- ab (ja vs. nein)	0,8942	0,1998	0,3814	0,9463	0,3043	0,5523	1,0000	0,9366	0,9999
del17q (ja vs. nein)	0,2000	0,2672	0,6358	0,4973	0,1394	0,4730	1,0000	k. A.	k. A.
del11q (ja vs. nein)	0,0846	0,9999	0,9999	0,9999	0,7675	0,2216	1,0000	0,9999	0,5779
β₂-Mikroglobulin zur Baseli- ne (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,3877	0,9999	0,3852	0,2629	0,3700	1,0000	0,9999	0,5591	0,9999

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe ($p = 0,0589$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,1075$) und Dyspnoe ($p = 0,0650$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Bei der Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt Appetitlosigkeit ($p = 0,0803$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Bei der Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1597$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Insomnie ($p = 0,0150$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Bei der Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit Alemtuzumab zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1998$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

Bei der Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,2000$) und Insomnie ($p = 0,1394$) ein Hinweis auf Effektmodifikation

del11q

Bei der Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,0846$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Subpopulation doppelt refraktär, PCYC-1112-CA

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulaion doppelt refraktär													
Fatigue													
PCYC- 1112- CA	Geschlecht												
	männlich	21	9	42,9	16	16	7	43,8	8,0	0,964 (0,260; 3,583); 0,9567	0,980 (0,466; 2,060); 1,0000	-0,009 (-0,3312; 0,3134); 0,9567	0,520 (0,172; 1,571); 0,2466
	weiblich	13	11	84,6	8,0	9	4	44,4	6,0	6,875 (0,931; 50,779); 0,0588	1,904 (0,885; 4,097); 0,0743	0,402 (0,0224; 0,7810); 0,0379	0,391 (0,075; 2,054); 0,2674
	del17p												
	ja	9	4	44,4	60	7	4	57,1	4,5	0,600 (0,082; 4,400); 0,6153	0,778 (0,294; 2,056); 1,0000	-0,127 (-0,6167; 0,3627); 0,6113	0,089 (0,009; 0,883); 0,0388
	nein	25	16	64,0	8,0	18	7	38,9	8,0	2,794 (0,800; 9,760); 0,1075	1,646 (0,860; 3,151); 0,1301	0,251 (-0,0424; 0,5446); 0,0935	1,072 (0,386; 2,982); 0,8935

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	12	9	75,0	12	5	1	20,0	n. e.	n. b. (0,936; 153,88); 0,0563	3,750 (0,630; 22,309); 0,1007	0,550 (0,1223; 0,9777); 0,0117	3,906 (0,422; 36,120); 0,2299
	nein	22	11	50,0	12	20	10	50,0	5,0	1,0000 (0,298; 3,357); 1,0000	1,0000 (0,546; 1,832); 1,0000	0,000 (-0,3028; 0,3028); 1,0000	0,346 (0,119; 1,010); 0,0522
Übelkeit und Erbrechen													
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	14	1	7,1	n. e.	9	2	22,2	n. e.	0,269 (0,021; 3,519); 0,3170	0,321 (0,034; 3,049); 0,5375	-0,151 (-0,4541; 0,1525); 0,3298	0,124 (0,011; 1,404); 0,0919
	nein	20	3	15,0	n. e.	16	1	6,3	n. e.	2,647 (0,248; 28,238); 0,4203	2,400 (0,275; 20,927); 0,6129	0,088 (-0,1089; 0,2839); 0,3825	1,616 (0,164; 15,973); 0,6813

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Dyspnoe													
PCYC- 1112- CA	Geschlecht												
	männlich	21	11	52,4	8,0	16	2	12,5	n. e.	7,700 (1,391; 42,628); 0,0194	4,190 (1,077; 16,311); 0,0165	0,399 (0,1307; 0,6669); 0,0036	3,701 (0,777; 17,618); 0,1002
	weiblich	13	5	38,5	n. e.	9	4	44,4	4,5	0,781 (0,139; 4,387); 0,7792	0,865 (0,317; 2,360); 1,0000	-0,060 (-0,4786; 0,3589); 0,7794	0,169 (0,027; 1,074); 0,0595
Insomnie													
PCYC- 1112- CA	del17p												
	ja	9	1	11,1	n. e.	7	3	42,9	5,0	0,167 (0,013; 2,160); 0,1704	0,259 (0,034; 1,986); 0,2615	-0,317 (-0,7376; 0,1027); 0,1387	0,000 (0,000; n. b.); 0,9969
	nein	25	9	36,0	n. e.	18	5	27,8	16	1,462 (0,392; 5,450); 0,5712	1,296 (0,522; 3,220); 0,7438	0,082 (-0,1975; 0,3619); 0,5645	0,745 (0,215; 2,586); 0,6434

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Appetitlosigkeit													
PCYC- 1112- CA	Region												
	USA/ Australien	20	8	40,0	n. e.	16	3	18,8	n. e.	2,889 (0,618; 13,496); 0,1774	2,133 (0,674; 6,755); 0,2767	0,213 (-0,0750; 0,5000); 0,1475	1,335 (0,319; 5,583); 0,6927
	Europa	14	3	21,4	n. e.	9	4	44,4	8,0	0,341 (0,055; 2,131); 0,2498	0,482 (0,139; 1,667); 0,3630	-0,230 (-0,6195; 0,1592); 0,2466	0,215 (0,041; 1,127); 0,0689
Diarrhoe													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	15	5	33,3	n. e.	13	1	7,7	n. e.	6,000 (0,598; 60,158); 0,1277	4,333 (0,578; 32,486); 0,1727	0,256 (-0,0227; 0,5355); 0,0718	2,653 (0,301; 23,386); 0,3795
	≥ 65 Jahre	19	3	15,8	n. e.	12	4	33,3	12	0,375 (0,067; 2,096); 0,2639	0,474 (0,128; 1,757); 0,3839	-0,175 (-0,4885; 0,1376); 0,2721	0,232 (0,049; 1,102); 0,0661

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung			Anzahl Stu- dien- teilneh- mer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Finanzielle Schwierigkeiten													
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	5	27,8	36	12	1	8,3	n. e.	4,229 (0,427; 41,846); 0,2175	3,333 (0,443; 25,102); 0,3575	0,194 (-0,0649; 0,4538); 0,1417	2,023 (0,226; 18,142); 0,5291
	III-IV	16	1	6,3	n. e.	13	2	15,4	n. e.	0,367 (0,029; 4,573); 0,4358	0,406 (0,041; 3,996); 0,5731	-0,091 (-0,3206; 0,1379); 0,4347	0,221 (0,019; 2,542); 0,2260

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Subpopulation doppelt refraktär, PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation doppelt refraktär													
Insomnie													
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	8	44,4	8,0	12	2	16,7	n. e.	4,000 (0,674; 23,724); 0,1269	2,667 (0,680; 10,458); 0,2353	0,278 (-0,0339; 0,5895); 0,0807	2,593 (0,489; 13,749); 0,2628
	III-IV	16	2	12,5	n. e.	13	6	46,2	4,5	0,167 (0,026; 1,049); 0,0563	0,271 (0,065; 1,124); 0,0923	-0,337 (-0,6523; -0,0208); 0,0367	0,034 (0,004; 0,313); 0,0028

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2561	0,6953	0,1846	0,0526	0,2514	0,1943	0,5379	0,4091	0,6025
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3212	0,0248	0,3635	0,0562	0,9626	0,0450	0,3529	0,6658	0,0552
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,4460	0.1880	0,6706	0,3605	0,2182	0,0553	0,0836	0,5759	0,4225
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,4316	0,3157	0,9945	0,3018	0,3015	0,0120	0,5074	0,1488	0,5387
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,9978	0,6805	0,2479	0,8092	0,1535	0,6964	0,6210	0,0370	0,0035
ECOG Performance-Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,5076	0,3055	0,7942	0,0681	0,3780	0,7482	0,9932	0,1547	0,4302
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,6025	0,2363	0,7859	0,5625	0,1264	0,4184	0,0836	0,1620	0,3339
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,6502	0,8637	0,1685	0,8840	0,4507	0,7633	0,7405	0,9735	0,3642

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,5952	0,2947	0,7984	0,0553	0,6923	0,5667	0,1940	0,4461	0,9837
Vorthherapie mit Alemtuzum- ab (ja vs. nein)	0,6749	0,3474	0,0786	0,8251	0,6416	0,6929	0,4012	0,7155	0,5358
del17p (ja vs. nein)	0,1262	0,7466	0,2231	0,6040	0,0220	0,4198	0,7441	0,9500	0,8203
del11q (ja vs. nein)	0,4243	0,3030	0,5034	0,8481	0,5430	0,0635	0,4742	0,5514	0,7121
β₂-Mikroglobulin zur Base- line (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,6677	0,2948	0,3431	0,8557	0,9712	0,5223	0,0896	0,0159	0,8616

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Gesamtpopulation, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p -Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Schmerz ($p = 0,1846$), Dyspnoe ($p = 0,0526$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,1943$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe ($p = 0,0562$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0552$) ein Hinweis sowie für die Symptome Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0248$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,045$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,188$), Appetitlosigkeit ($p = 0,0553$) und Obstipation ($p = 0,0836$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Appetitlosigkeit ($p = 0,12$) ein Beleg und bei dem Symptom Diarrhoe ($p = 0,1488$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Insomnie ($p = 0,1535$) ein Hinweis und bei den Symptomen Obstipation ($p = 0,037$) sowie finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0035$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Diarrhoe ($p = 0,1547$) und Dyspnoe ($p = 0,0681$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Insomnie ($p = 0,1264$), Obstipation ($p = 0,0836$) sowie Diarrhoe ($p = 0,162$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptom Schmerz ($p = 0,1685$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach Refraktäre Erkrankung zeigte sich bei den Endpunkten Dyspnoe ($p = 0,0553$) und Obstipation ($p = 0,1940$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptom Schmerz ($p = 0,0786$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Fatigue ($p = 0,1262$) ein Hinweis und bei dem Symptom Insomnie ($p = 0,022$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptom Appetitlosigkeit ($p = 0,0635$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,4420	0,7515	0,0361	0,2405	0,0007	0,4672	0,7102	0,0837	0,0743
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,0089	0,8333	0,9635	0,1780	0,2436	0,1760	0,4340	0,9907	0,0980
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,6223	0,0855	0,6930	0,7493	0,4777	0,4567	0,7885	0,4054	0,8807
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,1859	0,0057	0,3557	0,3669	0,5107	0,1276	0,2576	0,0621	0,2192
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,5957	0,4089	0,6101	0,7252	0,0471	0,8814	0,1000	0,1933	0,6046
ECOG Performance-Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,7628	0,5963	0,9233	0,0364	0,7129	0,3992	0,7642	0,9647	0,2724
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4698	0,2251	0,9388	0,8247	0,2810	0,2427	0,5775	0,4750	0,0684
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9188	0,9681	0,0011	0,5353	0,1109	0,1070	0,2444	0,1862	0,4190

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,8078	0,1296	0,0389	0,4867	0,3504	0,6787	0,9423	0,2865	0,4076
Vorthherapie mit Alemtuzum- ab (ja vs. nein)	0,9891	0,7971	0,6813	0,3692	0,4652	0,5265	0,8120	0,3282	0,1218
del11q (ja vs. nein)	0,4042	0,5307	0,4936	0,4849	0,0093	0,7794	0,8350	0,6491	0,5324
β₂-Mikroglobulin zur Base- line (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,7756	0,4683	0,5031	0,0923	0,2588	0,6314	0,0648	0,2995	0,0031

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Subpopulation del17p, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Schmerz (p = 0,0361) und Insomnie (p = 0,0007) ein Beleg auf Effektmodifikation. Darüber hinaus lieferte die Analyse für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 Symptome Diarrhoe (p = 0,0837) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0743) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe (p = 0,1780), Appetitlosigkeit (p = 0,1760) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0980) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptom Fatigue (p = 0,0089) lieferte die Analyse einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptome Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0855) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Fatigue (p = 0,1859), Appetitlosigkeit (p = 0,1276) und Diarrhoe (p = 0,0621) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptome Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0057) lieferte die Analyse einen Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Obstipation (p = 0,1000) und Diarrhoe (p = 0,1933) ein Hinweis, sowie für Insomnie (p = 0,0471) ein Beleg für Effektmodifikation.

ECOG Performance Status zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance Status zur Baseline zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe (p = 0,0364) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptome Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0684) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm) zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Insomnie ($p = 0,1109$), Appetitlosigkeit ($p = 0,1070$) und Diarrhoe ($p = 0,1862$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation. Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptome Schmerz ($p = 0,0011$) lieferte die Analyse einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach Refraktäre Erkrankung zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1296$) und Schmerz ($p = 0,0389$) ein Hinweis bzw. ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit Alemtuzumab zeigte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptome Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0031$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte für den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Insomnie ($p = 0,0093$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Dypnoe ($p = 0,0923$) und Obstipation ($p = 0,0648$) ein Hinweis, sowie für Finanzielle Schwierigkeiten ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2110	0,4633	0,4660	0,7435	0,4834	0,4193	0,8775	0,5531	0,8368
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,6799	0,1033	0,9172	0,0632	0,2460	0,7725	0,6965	0,9473	0,0324
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,6922	0,9717	0,4251	0,7920	0,6812	0,2222	0,6108	0,9869	0,6207
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,7710	0,5374	0,1936	0,4549	0,0411	0,6944	0,6218	0,6634	0,9432
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,8141	0,7387	0,8006	0,0370	0,1823	0,1875	0,1540	0,5277	0,7407
ECOG Performance-Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,4308	0,5262	0,9798	0,1094	0,2028	0,9819	0,7858	0,2308	0,4373
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,3499	0,1583	0,0980	0,6299	0,7989	0,6155	0,0457	0,6433	0,4867
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,0052	0,8827	0,4944	0,6693	0,5841	0,7570	0,3713	0,7343	0,6499

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

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Vorthherapie mit Alemtuzum- ab (ja vs. nein)	0,8431	0,9899	0,1129	0,8375	0,8669	0,9918	0,1332	0,2869	0,7022
del17p (ja vs. nein)	0,7962	0,8564	0,4349	0,0943	0,4915	0,2466	0,5353	0,5730	0,1224
del11q (ja vs. nein)	0,2638	0,2296	0,3067	0,1172	0,5843	0,7106	0,4946	0,5425	0,1168
β₂-Mikroglobulin zur Base- line (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,9698	0,8616	0,3647	0,2342	0,8986	0,2483	0,9257	0,5824	0,2932

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Subpopulation doppelt refraktär, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1033$) und Dyspnoe ($p = 0,0632$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Darüber hinaus lieferte die Analyse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptome Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0743$) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich für den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Schmerz ($p = 0,1936$) ein Hinweis und für Insomnie ($p = 0,0411$) ein Beleg für Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Insomnie ($p = 0,1823$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,1875$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Die Analyse lieferte für den Endpunkt Dyspnoe ($p = 0,0370$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance Status zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance Status zur *Baseline* zeigte sich für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe ($p = 0,1094$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1583$) und Schmerz ($p = 0,0980$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation. Die Analyse lieferte für den Endpunkt Obstipation ($p = 0,0457$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky disease*) zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Fatigue ($p = 0,0052$) ein Beleg auf eine Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapien mit Alemtuzumab zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Schmerz ($p = 0,1129$) und Obstipation ($p = 0,1332$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe ($p = 0,0943$) und Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1224$) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe ($p = 0,1172$) und Finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1168$) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Gesamtpopulation									
Fatigue									
PCYC- 1112- CA	del17p								
	ja	63	53 39,20 22,287	-3,812 2,255	64	53 36,478 26,543	-7,228 2,653	3,415 (-3,422; 10,253); 0,3238	0,191 (-0,191; 0,573)
	nein	132	115 29,952 25,199	-5,967 1,387	132	107 32,503 24,069	-3,976 1,524	-1,90 (-6,008; 2,028); 0,3301	-0,130 (-0,394; 0,133)
Übelkeit und Erbrechen									
PCYC- 1112- CA	Ethnizität								
	weiß	174	151 5,077 11,862	0,325 0,535	177	142 3,286 8,477	-0,773 0,608	1,098 (-0,390; 2,587); 0,1476	0,159 (-0,070; 0,389)
	nicht weiß	21	17 13,725 21,437	2,973 1,969	19	18 4,630 7,681	-3,289 2,265	6,261 (0,605; 11,918); 0,0310	0,706 (0,022; 1,391)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Schmerz									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 1,615 0,700	0,117 0,055	75	63 1,429 0,640	-0,087 0,057	0,204 (0,058; 0,351); 0,0066	0,455 (0,104; 0,806)
	≥ 65 Jahre	118	103 1,573 0,787	-0,005 0,048	121	97 1,412 0,688	-0,047 0,057	0,042 (-0,097; 0,181); 0,5537	0,079 (-0,198; 0,357)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	71	61 1,508 0,722	-0,046 0,056	92	79 1,392 0,629	-0,057 0,056	0,011 (-0,137; 0,159); 0,8824	0,023 (-0,311; 0,357)
	≥ 5 cm	124	107 1,636 0,770	0,107 0,048	104	81 1,444 0,707	-0,061 0,058	0,168 (0,028; 0,307); 0,0187	0,331 (0,040; 0,621)
	Vortherapie mit Alemtuzumab								
	ja	40	38 1,605 0,718	-0,143 0,072	33	25 1,200 0,408	-0,189 0,097	0,045 (-0,194; 0,285); 0,7087	0,098 (-0,407; 0,603)
	nein	155	130 1,585 0,765	0,095 0,043	163	135 1,459 0,699	-0,032 0,046	0,127 (0,014; 0,241); 0,0279	0,248 (0,006; 0,490)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Dyspnoe									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 16,410 21,346	-9,477 1,937	75	63 22,222 32,240	-6,994 2,002	-2,482 (-7,620; 2,655); 0,3409	-0,158 (-0,505; 0,189)
	≥ 65 Jahre	118	103 18,770 23,649	-8,014- 1,554	121	97 20,962 27,352	-4,993 1,832	-3,021 (-7,466; 1,425); 0,1818	-0,179 (-0,457; 0,099)
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	129	109 18,654 23,321	-7,165 1,527	137	111 22,523 30,867	-2,349 1,683	-4,816 (-8,947; -0,684); 0,0226	-0,286 (-0,551; -0,020)
	weiblich	66	59 16,384 21,773	-11,89 2,051	59	49 19,048 25,459	-12,81 2,353	0,920 (-5,113; 6,952); 0,7632	0,057 (-0,322; 0,436)
	ECOG <i>Performance-Status</i> zur <i>Baseline</i>								
	0	79	71 13,146 17,347	-6,908 1,517	80	69 13,527 23,790	-5,080 1,653	-1,828 (-5,967; 2,312); 0,3842	-0,138 (-0,470; 0,194)
	1	116	97 21,306 25,543	-9,956 1,824	116	91 27,473 31,659	-6,645 2,060	-3,311 (-8,382; 1,759); 0,1993	-0,176 (-0,463; 0,110)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankung								
	ja	87	22 25,758 35,533	-3,333 2,869	88	20 16,667 29,617	-6,170 3,977	3,378 (-6,486; 13,241) 0,4933	0,217 (-0,391; 0,824)
	nein	108	31 25,806 36,219	-3,116 3,002	108	33 17,172 22,238	-1,438 3,080	-1,678 (-10,26; 6,900) 0,6956	-0,098 (-0,588; 0,393)
Insomnie									
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	86	75 18,667 24,654	-8,303 2,093	83	68 28,922 27,562	-2,953 2,490	-5,349 (-11,00; 0,300); 0,0633	-0,278 (-0,607; 0,052)
	Stadium III- IV	109	93 26,882 31,184	-2,539 1,861	113	92 29,710 30,244	-0,919 1,986	-1,620 (-6,820; 3,580); 0,5395	-0,088 (-0,376; 0,201)
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	92	81 18,930 26,842	-7,378 1,665	106	92 31,522 29,800	-3,538 1,687	-3,840 (-8,138; 0,458); 0,0796	-0,246 (-0,546; 0,054)
	≥ 3	103	87 27,203 29,870	-2,716 2,151	90	68 26,471 27,953	1,338 2,722	-4,054 (-10,57; 2,466); 0,2212	-0,192 (-0,510; 0,126)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
Appetitlosigkeit									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 10,769 22,904	-6,899 1,284	75	63 8,466 16,900	-7,257 1,329	0,357 (-3,051; 3,766); 0,8363	0,034 (-0,312; 0,381)
	≥ 65 Jahre	118	103 14,239 25,821	-7,787 1,641	121	97 16,151 26,402	-9,081 1,942	1,294 (-3,462; 6,050); 0,5922	0,072 (-0,205; 0,350)
PCYC-1112-CA	Ethnizität								
	weiß	174	151 12,141 24,490	-6,552 1,133	177	142 13,380 23,839	-7,133 1,285	0,582 (-2,569; 3,732); 0,7167	0,040 (-0,189; 0,269)
	nicht weiß	21	17 19,608 26,507	-16,36 4,432	19	18 11,111 19,803	-21,77 4,764	5,411 (-7,294; 18,115); 0,3885	0,282 (-0,384; 0,948)
	del11q								
	ja	63	55 12,727 23,562	-6,402 1,830	64	43 7,752 20,363	-10,68 2,295	4,277 (-0,644; 9,199); 0,0877	0,301 (-0,100; 0,702)
	nein	132	113 12,979 25,368	-8,083 1,391	132	117 15,100 24,170	-8,315 1,488	0,232 (-3,666; 4,129); 0,9069	0,015 (-0,244; 0,274)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Obstipation									
PCYC- 1112- CA	Ethnizität								
	weiß	174	151 10,155 23,725	-0,691 1,223	177	142 9,859 20,548	-0,525 1,370	-0,166 (-3,538; 3,206); 0,9228	-0,011 (-0,240; 0,218)
	nicht weiß	21	17 9,840 15,656	-5,263 4,033	19	18 25,926 33,442	6,619 4,591	-11,88 (-23,54; -0,221); 0,0462	-0,659 (-1,340; 0,023)
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankungen								
	ja	87	78 14,530 28,218	-3,925 1,650	88	68 14,706 25,355	0,443 1,988	-4,368 (-9,132; 0,395) 0,0720	-0,283 (-0,610; 0,044)
	nein	108	90 6,296 16,493	1,201 1,596	108	92 9,420 20,569	1,011 1,673	0,191 (-4,126; 4,508) 0,9306	0,012 (-0,278; 0,303)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	92	81 10,288 22,137	1,868 1,693	106	92 11,957 24,994	1,633 1,700	0,205 (-4,107; 4,516); 0,9255	0,013 (-0,286; 0,312)
	≥ 3	103	87 9,962 23,905	-4,337 1,538	90	68 11,275 19,624	-1,962 1,949	-2,375 (-7,045; 2,295); 0,3167	-0,157 (-0,475; 0,160)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	30	27 9,877 24,134	5,656 3,149	28	23 13,043 26,091	1,936 3,211	3,720 (-4,139; 11,579); 0,3461	0,235 (-0,324; 0,793)
	> 3,5 mg/L	165	141 10,165 22,867	-2,721 1,232	168	137 11,436 22,301	-0,519 1,398	-2,202 (-5,669; 1,264); 0,2121	-0,142 (-0,378; 0,093)
Diarrhoe									
PCYC-1112-CA	Region								
	USA/ Australien	96	85 14,510 22,091	3,598 1,528	96	81 16,461 24,790	1,576 1,724	2,022 (-2,098; 6,141); 0,3343	0,137 (-0,168; 0,441)
	Europa	99	83 16,466 25,168	5,343 1,712	100	79 6,329 16,080	-2,955 1,903	8,298 (3,447; 13,148); 0,0009	0,511 (0,198; 0,824)
	ECOG <i>Performance-Status</i> zur <i>Baseline</i>								
	0	79	71 11,268 21,039	5,169 1,663	80	69 11,111 19,526	3,849 1,813	1,319 (-3,198; 5,837); 0,5648	0,091 (-0,241; 0,422)
	1	116	97 18,557 24,986	3,765 1,559	116	91 11,722 22,973	-3,895 1,793	7,660 (3,295; 12,025); 0,0007	0,473 (0,183; 0,763)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	92	81 12,757 22,091	2,343 1,553	106	92 6,522 15,021	-1,393 1,563	3,736 (-0,239; 7,710); 0,0653	0,258 (-0,042; 0,557)
	≥ 3	103	87 18,008 24,801	5,725 1,628	90	68 18,137 26,663	-0,411 2,089	6,136 (1,132; 11,140); 0,0166	0,381 (0,061; 0,702)
Finanzielle Schwierigkeiten									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	129	109 15,596 26,281	-2,788 1,253	137	111 16,817 24,974	0,582 1,387	-3,370 (-6,754; 0,014); 0,0509	-0,243 (-0,508; 0,022)
	weiblich	66	59 27,119 33,030	-2,391 2,040	59	49 10,884 20,848	-6,455 2,294	4,065 (-1,874; 10,003); 0,1776	0,257 (-0,123; 0,637)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Subpopulation del17p									
Fatigue									
PCYC- 1112- CA	Region								
	USA/ Austra- lien	25	21 41,799 22,745	-2,497 2,213	26	24 35,648 24,294	-12,19 2,558	9,689 (2,880; 16,498); 0,0062	0,848 (0,235; 1,460)
	Europa	38	32 37,500 22,177	-5,498 3,592	38	29 37,165 28,680	-3,904 4,364	-1,594 (-12,64; 9,455); 0,7727	-0,073 (-0,576; 0,430)
Übelkeit und Erbrechen									
PCYC- 1112- CA	Ethnizität								
	weiß	56	49 7,823 13,221	-0,342 0,944	56	45 1,852 6,378	-1,423 1,208	1,082 (-1,961; 4,124); 0,4821	0,147 (-0,258; 0,553)
	nicht weiß	7	4 25,000 31,914	0,124 3,615	8	8 6,250 8,626	-5,707 3,622	5,832 (-6,537; 18,200); 0,3035	0,617 (-0,613; 1,848)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankung								
	ja	26	22 10,606 16,703	-1,457 1,548	27	20 5,000 9,521	-6,306 2,145	4,849 (-0,473; 10,172) 0,0730	0,577 (-0,041; 1,196)
	nein	37	31 8,065 14,827	0,182 1,213	37	33 1,010 4,038	0,209 1,255	-0,027 (-3,515; 3,461) 0,9876	-0,004 (-0,494; 0,486)
Dyspnoe									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	38	32 20,833 18,453	-6,587 3,212	41	32 19,792 31,520	0,410 3,715	-6,997 (-16,74; 2,749); 0,1553	-0,358 (-0,852; 0,137)
	weiblich	25	21 14,286 19,920	-16,56 3,375	23	21 15,873 24,987	-11,13 4,051	-5,431 (-16,67; 5,809); 0,3359	-0,320 (-0,928; 0,289)
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	5	4 8,333 16,667	-17,65 5,964	5	5 20,000 18,257	-14,15 6,780	-3,499 (-22,86; 15,864); 0,6978	-0,253 (-1,575; 1,068)
	> 3,5 mg/L	58	49 19,048 19,245	-9,521 2,482	59	48 18,056 29,940	-2,093 3,043	-7,428 (-15,17; 0,318); 0,0599	-0,386 (-0,788; 0,016)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Insomnie									
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 28,070 33,817	-7,031 2,319	29	23 23,188 29,189	-1,902 2,597	-5,130 (-12,36; 2,103); 0,1605	-0,450 (-1,065; 0,166)
	≥ 5 cm	39	34 32,353 31,232	0,767 4,335	35	30 30,000 31,984	-8,990 5,248	9,757 (-3,731; 23,245); 0,1525	0,363 (-0,132; 0,858)
Appetitlosigkeit									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	38	32 11,458 23,355	-0,741 2,698	41	32 16,667 26,774	-2,859 3,163	2,118 (-6,154; 10,390); 0,6096	0,128 (-0,363; 0,618)
	weiblich	25	21 20,635 26,825	-26,65 2,625	23	21 15,873 20,053	-17,94 3,117	-8,715 (-17,25; -0,176); 0,0457	-0,663 (-1,286; -0,041)
	Region								
	USA/ Austra- lien	25	21 17,460 27,119	-15,52 2,049	26	24 22,222 28,937	-8,962 2,402	-6,557 (-12,95; -0,166); 0,0446	-0,614 (-1,214; -0,014)
	Europa	38	32 13,542 23,736	-6,425 3,032	38	29 11,494 18,422	-8,946 3,730	2,521 (-6,897; 11,939); 0,5934	0,136 (-0,367; 0,639)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 17,544 23,223	-19,07 2,443	29	23 21,739 23,802	-9,988 2,709	-9,085 (-16,64; -1,533); 0,0195	-0,761 (-1,391; -0,131)
	≥ 5 cm	39	34 13,725 26,102	-4,316 2,906	35	30 12,222 23,947	-7,317 3,590	3,001 (-6,156; 12,157); 0,5132	0,165 (-0,327; 0,657)
Obstipation									
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	21	17 17,647 33,578	-11,08 3,522	23	17 21,569 35,240	3,585 5,702	-14,66 (-29,62; 0,296); 0,0543	-0,755 (-1,453; -0,058)
	Stadium III- IV	42	36 5,556 16,903	0,325 1,758	41	36 11,111 21,082	0,759 1,950	-0,434 (-5,601; 4,733); 0,8679	-0,039 (-0,501; 0,423)
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	5	4 0,000 0,000	8,805 6,605	5	5 0,000 0,000	-7,904 8,122	16,709 (-4,773; 38,191); 0,1109	1,033 (-0,389; 2,454)
	> 3,5 mg/L	58	49 10,204 24,724	-4,654 1,514	59	48 15,972 27,496	-0,098 1,915	-4,555 (2,437; -9,387); 0,0644	-0,381 (-0,0783; 0,021)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Diarrhoe									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 25,000 28,357	4,108 3,815	27	21 6,349 13,412	-10,11 4,237	14,219 (3,266; 25,172); 0,0123	0,781 (0,145; 1,417)
	≥ 65 Jahre	39	33 15,152 25,126	4,970 3,341	37	32 18,750 31,609	6,962 4,298	-1,991 (-13,38; 9,396); 0,7263	-0,091 (-0,578; 0,395)
	Region								
	USA/ Austra- lien	25	21 17,460 22,655	-0,365 2,934	26	24 27,778 33,574	2,364 3,442	-2,728 (-11,88; 6,425); 0,5501	-0,178 (-0,765; 0,408)
	Europa	38	32 19,792 29,157	9,175 3,646	38	29 2,299 8,596	-2,265 4,600	11,440 (-0,239; 23,119); 0,0547	0,506 (-0,004; 1,017)
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	21	17 15,686 20,809	-3,729 2,397	23	17 15,686 23,914	-8,708 3,890	4,979 (-5,202; 15,159); 0,3295	0,376 (-0,302; 1,055)
	Stadium III- IV	42	36 20,370 29,035	9,674 3,665	41	36 12,963 27,920	3,470 3,985	6,204 (-4,563; 16,970); 0,2530	0,271 (-0,193; 0,735)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 10,526 22,368	-1,787 3,007	29	23 17,391 28,194	1,408 3,365	-3,194 (-12,77; 6,378); 0,5032	-0,216 (-0,826; 0,393)
	≥ 5 cm	39	34 23,529 27,864	8,646 3,718	35	30 11,111 25,270	0,024 4,652	8,623 (-3,180; 20,425); 0,1482	0,368 (-0,127; 0,863)
Finanzielle Schwierigkeiten									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 41,667 40,284	-5,677 3,960	27	21 20,635 26,825	-1,118 4,223	-4,559 (-15,74; 6,621); 0,4137	-0,247 (-0,862; 0,368)
	≥ 65 Jahre	39	33 16,162 29,013	-2,204 2,638	37	32 14,583 23,854	-5,542 3,237	3,338 (-5,035; 11,712); 0,4266	0,200 (-0,288; 0,687)
	Geschlecht								
	männlich	38	32 22,917 34,327	-3,671 2,318	41	32 15,625 23,924	2,035 2,717	-5,706 (-12,79; 1,375); 0,1120	-0,401 (-0,896; 0,094)
	weiblich	25	21 30,159 37,866	-2,651 4,382	23	21 19,048 27,021	-11,75 5,059	9,100 (-4,906; 23,106); 0,1959	0,422 (-0,190; 1,034)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	27	23 24,638 32,126	-9,540 3,107	36	30 20,000 27,123	-3,180 3,296	-6,360 (-15,65; 2,935); 0,1752	-0,381 (-0,929; 0,167)
	≥ 3	36	30 26,667 38,556	2,153 2,916	28	23 13,043 21,879	-4,341 3,875	6,494 (-3,204; 16,192); 0,1835	0,381 (-0,168; 0,929)
	Vortherapie mit Alemtuzumab								
	ja	19	18 35,185 43,495	1,135 4,625	13	10 26,667 26,294	4,910 6,185	-3,775 (-18,99; 11,438); 0,6117	-0,194 (-0,969; 0,581)
	nein	44	35 20,952 30,342	-5,402 2,428	51	43 14,729 24,454	-5,166 2,629	-0,236 (-7,460; 6,988); 0,9482	-0,015 (-0,461; 0,431)
Subpopulation doppelt refraktär									
Übelkeit und Erbrechen									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	21	19 7,895 12,872	1,634 1,323	16	10 1,667 5,270	-1,551 1,899	3,185 (-0,776; 7,146); 0,1123	0,549 (-0,231; 1,328)
	weiblich	13	11 13,636 16,361	2,010 2,322	9	6 2,778 6,804	-5,162 4,054	7,172 (-2,724; 17,068); 0,1439	0,855 (-0,185; 1,896)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 2,778 6,804	0,006 1,049	2	2 0,000 0,000	-2,452 1,596	2,459 (-1,118; 6,035); 0,1564	0,955 (-0,734; 2,644)
	≥ 3	28	24 11,806 15,132	2,208 1,356	23	14 2,381 6,052	-2,668 2,121	4,877 (0,107; 9,646); 0,0452	0,688 (0,010; 1,366)
Schmerz									
PCYC- 1112- CA	Region								
	USA/ Austra- lien	20	18 1,667 0,594	-0,145 0,084	16	10 1,400 0,699	-0,370 0,124	0,224 (-0,054; 0,502); 0,1107	0,610 (-0,181; 1,400)
	Europa	14	12 1,417 0,515	0,473 0,107	9	6 1,333 0,516	0,265 0,163	0,208 (-0,184; 0,601); 0,2834	0,553 (-0,445; 1,552)
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 1,667 0,516	0,504 0,156	2	2 1,500 0,707	-0,259 0,246	0,763 (0,208; 1,317); 0,0133	1,990 (0,035; 3,945)
	≥ 3	28	24 1,542 0,588	0,133 0,077	23	14 1,357 0,633	-0,095 0,117	0,208 (-0,059; 0,475); 0,1250	0,524 (-0,146; 1,194)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab								
	ja	14	14 1,500 0,650	-0,147 0,124	9	6 1,167 0,408	-0,203 0,163	0,056 (-0,334; 0,446); 0,7724	-0,832 (1,083; 0,1129)
	nein	20	16 1,652 0,500	0,283 0,093	16	10 1,500 0,707	-0,028 0,141	0,311 (-0,019; 0,642); 0,0640	0,784 (-0,037; 1,604)
Dyspnoe									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	21	19 22,807 19,413	-19,26 4,652	16	10 30,000 39,907	-6,370 6,177	-12,89 (-26,75; 0,961); 0,0670	-0,648 (-1,433; 0,137)
	weiblich	13	11 6,061 13,484	-6,715 5,710	9	6 11,111 17,213	-30,85 13,120	24,140 (-10,31; 58,586); 0,1581	1,020 (-0,039; 2,080)
	ECOG <i>Performance-Status</i> zur <i>Baseline</i>								
	0	20	17 9,804 15,656	-14,35 3,530	5	4 33,333 47,140	3,013 8,059	-17,36 (-34,71; -0,007); 0,0499	-1,183 (-2,335; -0,030)
	1	14	13 25,641 19,971	-9,041 6,933	20	12 19,444 30,011	-15,76 6,810	6,719 (-11,68; 25,115); 0,4558	0,278 (-0,510; 1,067)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	del17p								
	ja	9	8 16,667 17,817	-23,61 6,711	7	5 20,000 44,721	2,556 11,849	-26,17 (-59,19; 6,857); 0,1048	-1,210 (-2,436; 0,016)
	nein	25	22 16,667 19,920	-10,49 3,249	18	11 24,242 30,151	-11,58 4,981	1,092 (-10,83; 13,013); 0,8540	0,070 (-0,654; 0,794)
	del11q								
	ja	12	11 24,242 15,570	-8,735 3,681	5	2 16,667 23,570	12,116 9,599	-20,85 (-43,39; 1,684); 0,0678	-1,691 (-3,355; -0,027)
	nein	22	19 12,281 19,909	-16,51 4,394	20	14 23,810 35,635	-12,05 6,139	-4,465 (-19,84; 10,908); 0,5562	-0,216 (-0,908; 0,477)
Insomnie									
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei Screening								
	Stadium 0-II	18	15 17,778 21,331	-11,32 5,447	12	8 33,333 35,635	-5,304 8,423	-6,011 (-20,96; 8,941); 0,4157	-0,275 (-1,138; 0,587)
	Stadium III-IV	16	15 33,333 33,333	0,823 4,078	13	8 16,667 17,817	-9,792 6,983	10,615 (-6,250; 27,480); 0,2075	0,624 (-0,255; 1,502)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Appetitlosigkeit									
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	18	15 24,444 34,427	1,819 3,506	12	8 8,333 15,430	-6,856 5,064	8,675 (-0,500; 17,849); 0,0631	0,633 (-0,246; 1,512)
	Stadium III- IV	16	15 13,333 21,082	-8,991 3,923	13	8 12,500 24,801	-7,803 6,343	-1,188 (-16,74; 14,365); 0,8755	-0,074 (-0,933; 0,784)
Obstipation									
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab								
	ja	14	14 9,524 15,627	-6,974 2,229	9	6 11,111 17,213	-5,261 2,947	-1,713 (-8,825; 5,399); 0,6225	-0,214 (-1,173; 0,745)
	nein	20	16 31,250 37,454	0,536 5,737	16	10 13,333 17,213	-3,009 8,175	3,545 (-16,80; 23,886); 0,7198	0,149 (-0,643; 0,940)
Finanzielle Schwierigkeiten									
PCYC- 1112- CA	del17p								
	ja	9	8 25,000 38,832	6,442 8,284	7	5 26,667 27,889	-11,68 12,191	18,123 (-17,49; 53,735); 0,2760	0,738 (-0,421; 1,897)
	nein	25	22 19,697 26,546	0,223 2,790	18	11 21,212 34,230	6,216 4,224	-5,992 (-16,14; 4,160); 0,2390	-0,451 (-1,183; 0,282)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
	del11q								
	ja	12	11 12,121 16,817	-0,049 3,881	5	2 83,333 23,570	29,628 12,442	-29,68 (-59,37; 0,019); 0,0501	-2,247 (-4,021; -0,472)
	nein	22	19 26,316 34,389	1,595 3,929	20	14 14,286 21,540	-0,854 5,117	2,449 (-10,38; 15,278); 0,6994	0,137 (-0,554; 0,828)

a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g

c: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur *Baseline*, welche mindestens einen *Post-Baseline*-Wert hatten.

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Gesamtpopulation									
Übelkeit und Erbrechen									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	129	109 5,505 11,797	0,643 0,533	137	111 3,604 8,530	0,539 0,600	0,104 (-1,358; 1,567); 0,8884	0,018 (-0,247; 0,282)
	weiblich	66	59 6,780 15,817	0,060 1,131	59	49 3,061 8,103	-4,156 1,288	4,217 (0,915; 7,518); 0,0127	0,478 (0,094;0,862)
Insomnie									
PCYC-1112-CA	del17p								
	ja	63	53 30,818 31,925	-2,059 2,639	64	53 27,044 30,702	-6,311 3,102	4,252 (-3,783; 12,287); 0,2961	0,203 (-0,178; 0,585)
	nein	132	115 19,710 26,452	-7,224 1,466	132	107 30,530 28,270	-0,672 1,616	-6,551 (-10,81; -2,288); 0,0027	-0,405 (-0,671; -0,139)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Appetitlosigkeit									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	129	109 13,150 26,065	-2,656 1,260	137	111 12,012 23,265	-6,105 1,403	3,449 (0,018; 6,879); 0,0488	0,247 (-0,019; 0,512)
	weiblich	6	59 12,429 22,230	-17,51 2,056	59	49 15,646 23,670	-12,87 2,344	-4,638 (-10,63; 1,351); 0,1278	-0,289 (-0,670; 0,092)
	Region								
	USA/ Austra- lien	21	85 13,333 24,234	-9,910 1,197	96	81 15,638 26,919	-7,348 1,349	-2,562 (-5,799; 0,676); 0,1203	-0,221 (-0,527; 0,084)
	Europa	96	83 12,450 25,349	-5,571 1,916	100	79 10,549 18,905	-10,31 2,131	4,736 (-0,714; 10,185); 0,0881	0,261 (-0,049; 0,570)
Diarrhoe									
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	86	75 12,889 (21,847)	2,233 1,494	83	68 9,314 18,071	-2,075 1,807	4,307 (0,272; 8,343); 0,0366	0,310 (-0,020; 0,640)
	Stadium III- IV	109	93 17,563 (24,863)	6,266 1,701	103	92 13,043 23,677	0,115 1,814	2,404 (1,405; 10,896); 0,0114	0,364 (0,074; 0,655)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	30	27 11,111 22,646	-0,907 2,441	28	23 4,348 11,478	-5,161 2,483	4,254 (-1,774; 10,282); 0,1620	0,346 (-0,214; 0,907)
	> 3,5 mg/L	165	141 16,312 23,777	5,415 1,263	168	137 12,652 22,554	0,604 1,451	4,811 (1,232; 8,390); 0,0086	0,301 (0,064; 0,537)
Finanzielle Schwierigkeiten									
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	86	75 21,333 28,810	-0,785 1,511	83	68 17,647 26,686	-1,799 1,798	1,014 (-3,070; 5,098); 0,6246	0,073 (-0,255; 0,401)
	Stadium III-IV	109	93 18,280 29,669	-4,723 1,513	103	92 13,043 21,516	-2,124 1,593	-2,598 (-6,802; 1,605); 0,2240	-0,174 (-0,463; 0,115)
Subpopulation del17p									
Fatigue									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	38	32 40,625 20,664	2,300 2,839	41	32 40,625 28,448	-1,170 3,303	3,471 (-5,142; 12,083); 0,4224	0,200 (-0,291; 0,691)
	weiblich	25	21 37,037 24,928	-15,78 3,465	23	21 30,159 22,537	-15,55 4,012	-0,226 (-11,22; 10,767); 0,9670	-0,013 (-0,618; 0,592)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Übelkeit und Erbrechen									
PCYC- 1112- CA	Region								
	USA/ Austra- lien	25	21 12,698 20,348	2,842 1,179	26	24 2,083 7,474	-3,316 1,391	6,158 (2,467; 9,850); 0,0015	0,998 (0,376; 1,621)
	Europa	38	32 6,771 11,087	-3,574 1,211	38	29 2,874 6,407	-1,590 1,505	-1,984 (-5,796; 1,828); 0,3008	-0,267 (-0,771; 0,238)
Schmerz									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 1,900 0,852	0,158 0,120	27	21 1,286 0,463	-0,307 0,134	0,466 (0,115; 0,816); 0,0106	0,811 (0,173; 1,449)
	≥ 65 Jahre	39	33 1,636 0,742	-0,063 0,087	37	32 1,438 0,801	-0,048 0,108	-0,015 (-0,291; 0,262); 0,9160	-0,026 (-0,513; 0,460)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 1,526 0,841	-0,233 0,080	29	23 1,304 0,635	-0,157 0,089	-0,077 (-0,325; 0,171); 0,5365	-0,195 (-0,804; 0,414)
	≥ 5 cm	39	34 1,853 0,744	0,156 0,101	35	30 1,433 0,728	-0,182 0,126	0,338 (0,016; 0,660); 0,0402	0,531 (0,031; 1,031)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Dyspnoe									
PCYC- 1112- CA	ECOG <i>Performance</i> -Status zur <i>Baseline</i>								
	0	21	19 15,789 17,100	-7,895 2,799	27	22 10,606 15,891	-6,465 3,074	-1,431 (-9,938; 7,077); 0,7342	-0,107 (-0,721; 0,507)
	1	42	34 19,608 20,297	-9,588 3,444	37	31 23,656 34,634	-0,993 4,251	-8,594 (-19,18; 1,990); 0,1094	-0,395 (-0,886; 0,097)
Insomnie									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 38,333 34,666	6,855 5,017	27	21 23,810 30,079	-15,17 5,569	22,023 (7,661; 36,384); 0,0038	0,920 (0,274; 1,565)
	≥ 65 Jahre	39	33 26,263 29,765	-7,425 2,709	37	32 29,167 31,395	-0,483 3,418	-6,943 (-15,74; 1,858); 0,1198	-0,398 (-0,889; 0,094)
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	21	17 19,608 26,507	-9,763 4,612	23	17 29,412 28,583	-8,784 7,350	-0,978 (-20,32; 18,368); 0,9179	-0,039 (-0,711; 0,633)
	Stadium III-IV	42	36 36,111 33,214	1,617 3,307	41	36 25,926 31,983	-4,179 3,573	5,796 (-3,832; 15,424); 0,2336	0,281 (-0,183; 0,746)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	del11q								
	ja	13	12 36,111 38,817	13,589 5,669	14	10 20,000 35,832	-29,26 10,699	42,845 (17,242; 68,448); 0,0038	1,607 (0,631; 2,852)
	nein	50	41 29,268 29,995	-7,185 2,590	50	43 26,682 29,620	-5,508 2,828	-1,677 (-9,297; 5,944); 0,6627	-0,095 (-0,524; 0,333)
Finanzielle Schwierigkeiten									
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur Baseline								
	≤ 3,5 mg/L	5	4 25,000 50,000	-6,924 8,677	5	5 33,333 23,570	20,015 11,558	-26,94 (-57,86; 3,982); 0,0773	-1,194 (-2,649; 0,261)
	> 3,5 mg/L	58	49 25,850 34,871	-3,064 1,967	59	48 -6,510 2,430	-6,510 2,430	3,446 (-2,726; 9,618); 0,2700	0,225 (-0,174; 0,624)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Subpopulation doppelt refraktär									
Fatigue									
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 33,333 28,578	7,216 2,592	7	5 22,222 13,608	-35,17 5,914	42,391 (28,924; 55,858); < 0,0001	4,055 (2,353; 5,757)
	≥ 5 cm	18	16 31,250 10,901	-7,747 2,926	18	11 38,384 21,294	-4,720 3,956	-3,028 (-12,32; 6,269); 0,5112	-0,248 (-1,019; 0,522)
Dyspnoe									
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	18	15 13,333 16,903	-17,21 5,348	12	8 -12,500 17,252	-22,80 7,783	5,587 (-8,888; 20,063); 0,4324	0,267 (-0,595; 1,128)
	Stadium III-IV	16	15 20,000 21,082	-12,89 3,450	13	8 33,333 43,644	-3,120 5,914	-9,770 (-23,94; 4,398); 0,1675	-0,678 (-1,561; 0,204)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Insomnie									
PCYC- 1112- CA	Region								
	USA/ Austra- lien	20	18 25,926 31,427	-12,75 3,552	16	10 23,333 22,498	-14,45 5,239	1,701 (-10,06; 13,463); 0,7706	0,110 (-0,664; 0,884)
	Europa	14	12 25,000 25,126	6,511 5,045	9	6 27,778 38,968	11,338 7,938	-4,828 (-24,16; 14,500); 0,6054	-0,270 (-1,254; 0,715)
Obstipation									
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 27,778 32,773	14,110 17,967	2	2 0,000 0,000	-35,91 30,238	50,019 (-56,86; 156,90); 0,2159	1,124 (-0,597; 2,845)
	≥ 3	28	24 19,444 30,954	-5,617 3,044	23	14 14,286 17,118	-0,830 4,443	-4,787 (-15,26; 5,690); 0,3604	-0,310 (-0,973; 0,353)
Finanzielle Schwierigkeiten									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	21	19 12,281 22,800	-6,784 4,083	16	10 26,667 34,427	4,561 5,210	-11,34 (-23,26; 0,574); 0,0612	-0,657 (-1,443; 0,128)
	weiblich	13	11 36,364 34,816	7,712 4,375	9	6 16,667 27,889	-2,350 7,413	10,063 (-8,138; 28,263); 0,2573	0,645 (-0,376; 1,666)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges' g c: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur <i>Baseline</i> , welche mindestens einen <i>Post-Baseline</i> -Wert hatten.									

EQ-5D-5L MCID-Verbesserung

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung, EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (7 Punkte), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L					
	VAS			<i>Utility Score</i>		
	Gesamt-population	Sub-population del17p	Sub-population doppelt refraktär	Gesamt-population	Sub-population del17p	Sub-population doppelt refraktär
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8853	0,3761	0,6360	0,9522	0,7397	0,7566
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5756	0,8176	0,3432	0,9556	0,7390	0,4131
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,3766	0,3611	0,5838	0,6164	0,1602	0,5451
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,3138	0,6192	0,6133	0,8866	0,2053	0,5293
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,4096	0,0798	0,1408	0,6919	0,0379	0,6314
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,3392	0,2385	0,3211	0,5534	0,6437	0,7767
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4497	0,3581	0,9643	0,2113	0,7661	0,9999
Tumormasse (Bulky Disease) (ja vs. nein) ^b	0,5628	0,8409	0,6018	0,9926	0,3853	0,8138
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,4603	0,1347	0,3824	0,4058	0,2792	0,8759
del17p (ja vs. nein)	0,7374	k. A.	0,6094	0,4074	k. A.	0,2134
del11q (ja vs. nein)	0,0351	0,0202	0,9999	0,1096	0,0185	0,0952

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L					
	VAS			Utility Score		
	Gesamt-population	Sub-population del17p	Sub-population doppelt refraktär	Gesamt-population	Sub-population del17p	Sub-population doppelt refraktär
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,1886	0,2527	0,8393	0,4109	0,0871	0,6474
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,3552	0,8541	k. A.	0,8587	0,6452	k. A.

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Ethnizität

In der Subpopulation delp17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,1602$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

In der Subpopulation delp17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0798$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,0379$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1408$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

In der Subpopulation delp17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1347$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,1096$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0351$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subpopulation delp17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0202$) und EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,0185$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,0952$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1886$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,0871$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte) mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
EQ-5D-5L VAS													
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	30	10	33,3	n. e.	28	10	35,7	36	0,900 (0,305; 2,659); 0,8488	0,933 (0,459; 1,897); 1,0000	-0,024 (-0,2687; 0,2210); 0,8489	0,834 (0,323; 2,156); 0,7077
	> 3,5 mg/L	165	71	43,0	16	168	57	33,9	20	1,471 (0,944; 2,293); 0,0884	1,268 (0,964; 1,669); 0,0923	0,091 (-0,0131; 0,1951); 0,0865	1,023 (0,696; 1,506); 0,9064
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	63	29	46,0	12	59	16	27,1	36	2,292 (1,074; 4,892); 0,0320	1,697 (1,033; 2,789); 0,0391	0,189 (0,0218; 0,3565); 0,0268	1,322 (0,661; 2,646); 0,4301
	nein	132	52	39,4	20	137	51	37,2	20	1,096 (0,670; 1,792); 0,7147	1,058 (0,781; 1,433); 0,8020	0,022 (-0,0945; 0,1379); 0,7146	0,893 (0,586; 1,362); 0,6000

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
EQ-5D-5L VAS													
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	13	61,9	12	23	6	26,1	8,0	4,604 (1,278; 16,582); 0,0195	2,373 (1,104; 5,101); 0,0319	0,358 (0,0837; 0,6327); 0,0105	1,412 (0,448; 4,448); 0,5559
	III-IV	42	21	50,0	4,0	41	19	46,3	8,0	1,158 (0,489; 2,741); 0,7389	1,079 (0,690; 1,687); 0,8272	0,037 (-0,1783; 0,2514); 0,7386	1,101 (0,505; 2,402); 0,8085
	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	19	13	68,4	4,0	13	4	30,8	n. e.	4,875 (1,062; 22,382); 0,0416	2,224 (0,931; 5,312); 0,0702	0,377 (0,0500; 0,7031); 0,0238	2,612 (0,693; 9,846); 0,1562
	nein	44	21	47,7	10	51	21	41,2	8,0	1,304 (0,579; 2,941); 0,5218	1,159 (0,738; 1,819); 0,5415	0,066 (-0,1346; 0,2656); 0,5201	0,846 (0,408; 1,754); 0,6522
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
PCYC-1112-CA	Ethnizität												
	weiß	56	25	44,6	16	56	16	26,8	n. e.	2,204 (0,998; 4,866); 0,0505	1,667 (0,989; 2,809); 0,0753	0,179 (0,0042; 0,3529); 0,0447	1,147 (0,568; 2,318); 0,7018
	nicht weiß	7	3	42,9	8,0	8	5	62,5	8,0	0,450 (0,057; 3,570); 0,4499	0,686 (0,250; 1,882); 0,6193	-0,196 (-0,6934; 0,3005); 0,4385	2,210 (0,250; 19,559); 0,4761

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	1	20,0	n. e.	5	3	60,0	12	0,167 (0,010; 2,821); 0,2145	0,333 (0,050; 2,214); 0,5238	-0,400 (-0,9544; 0,1544); 0,1573	0,450 (0,044; 4,608); 0,5011
	> 3,5 mg/L	58	27	46,6	12	59	17	28,8	12	2,152 (1,002; 4,619); 0,0493	1,616 (0,993; 2,629); 0,0575	0,177 (0,0047; 0,3501); 0,0441	1,112 (0,565; 2,187); 0,7581
Subpopulation doppelt refraktär													
EQ-5D-5L VAS													
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	10	55,6	10	12	2	16,7	n. e.	6,249 (1,054; 37,066); 0,0436	3,333 (0,881; 12,615); 0,0577	0,389 (0,0772; 0,7006); 0,0145	3,153 (0,658; 15,102); 0,1507
	III-IV	16	9	56,3	16	13	7	53,8	6,0	1,102 (0,253; 4,799); 0,8970	1,045 (0,538; 2,028); 1,0000	0,024 (-0,3400; 0,3881); 0,8970	0,319 (0,082; 1,243); 0,0995
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	12	6	50,0	16	5	1	20,0	n. e.	4,000 (0,340; 47,111); 0,2706	2,500 (0,396; 15,774); 0,3382	0,300 (-0,1505; 0,7505); 0,1918	1,123 (0,101; 12,434); 0,9248
	nein	22	6	27,3	n. e.	20	10	50,0	8,0	0,375 (0,104; 1,354); 0,1343	0,545 (0,242; 1,227); 0,2040	-0,227 (-0,5148; 0,0602); 0,1213	0,184 (0,056; 0,601); 0,0051

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte) mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
EQ-5D-5L VAS													
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	63	37	58,7	8,0	59	18	30,5	24	3,241 (1,535; 6,845); 0,0020	1,925 (1,243; 2,981); 0,0021	0,282 (0,1132; 0,4513); 0,0011	2,095 (1,128; 3,893); 0,0193
	nein	132	68	51,5	12	137	63	46,0	8,0	1,248 (0,773; 2,015); 0,3646	1,120 (0,876; 1,432); 0,3943	0,055 (-0,0640; 0,1746); 0,3636	0,940 (0,634; 1,393); 0,7473
Subpopulation del17p													
Endpunkt EQ-5D-5L VAS													
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	13	9	69,2	4,0	14	2	14,3	n. e.	n. b. (2,010; 90,689); 0,0074	4,846 (1,277; 18,384); 0,0063	0,549 (0,2387; 0,8602); 0,0005	3,861 (0,684; 21,798); 0,1261
	nein	50	25	50,0	12	50	23	46,0	8,0	1,174 (0,535; 2,574); 0,6892	1,087 (0,722; 1,636); 0,8415	0,040 (-0,1557; 0,2357); 0,6887	0,869 (0,436; 1,733); 0,6903

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	9	42,9	16	23	2	8,7	n. e.	7,875 (1,455; 42,609); 0,0166	4,929 (1,199; 20,255); 0,0141	0,342 (0,1007; 0,5826); 0,0055	3,665 (0,731; 18,363); 0,1142
	III-IV	42	19	45,2	12	41	18	43,9	8,0	1,056 (0,444; 2,509); 0,9026	1,030 (0,638; 1,665); 1,0000	0,013 (-0,2005; 0,2272); 0,9026	0,744 (0,354; 1,563); 0,4346
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	13	8	61,5	8,0	14	1	7,1	n. e.	n. b. (2,043; 211,78); 0,0104	8,615 (1,242; 59,769); 0,0044	0,544 (0,2471; 0,8408); 0,0003	5,227 (0,589; 46,406); 0,1377
	nein	50	20	40,0	16	50	19	38,0	12	1,088 (0,487; 2,430); 0,8376	1,053 (0,645; 1,719); 1,0000	0,020 (-0,1712; 0,2112); 0,8375	0,798 (0,398; 1,603); 0,5265

EQ-5D-5L MCID-Verschlechterung

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (7 Punkte) EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L					
	VAS			Utility Score		
	Gesamt-population	Sub-population del17p	Sub-population doppelt refraktär	Gesamt-population	Sub-population del17p	Sub-population doppelt refraktär
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,0134	0,7814	0,3787	0,5212	0,6517	0,5787
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,8690	0,6784	0,4841	0,4646	0,1648	0,1694
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2836	k. A.	0,7946	0,8666	k. A.	k. A.
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,7122	0,9352	0,9842	0,4243	0,5106	0,9917
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,0093	0,0796	0,7735	0,4990	0,0911	0,8820
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,2753	0,8648	0,1998	0,9101	0,6113	0,8885
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1421	0,2234	0,2235	0,1694	0,7859	0,9999
Tumormasse (Bulky Disease) (ja vs. nein) ^b	0,5679	0,5787	0,6902	0,5693	0,2866	0,5865
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,9551	0,5797	0,6455	0,3882	0,8319	0,8910
del17p (ja vs. nein)	0,1584	k. A.	0,8570	0,8990	k. A.	0,8612
del11q (ja vs. nein)	0,0314	0,2769	0,1895	0,1298	0,5735	0,0988
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,3355	0,6891	k. A.	0,6931	0,9047	0,9999

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L					
	VAS			Utility Score		
	Gesamt-population	Sub-population del17p	Sub-population doppelt refraktär	Gesamt-population	Sub-population del17p	Sub-population doppelt refraktär
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,5883	0,2425	k. A.	0,3833	0,3677	k. A.

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p -Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Alter beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0134$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Geschlecht

In der Subpopulation delp17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,1648$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,1694$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0093$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subpopulation delp17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0796$) und EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,0911$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. .

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance-Status* bei Randomisierung beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1998$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1421$) und EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,1694$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del17p beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1584$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,1298$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0314$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1895$) und EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,0988$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $0,05 > p \leq 0,20$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L *Utility Score*; Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
EQ-5D-5L VAS													
PCYC- 1112- CA	del17p												
	ja	63	12	19,0	n. e.	64	17	26,6	24	0,651 (0,281; 1,505) 0,3149	0,717 (0,374; 1,376) 0,3986	-0,075 (-0,2204; 0,0701) 0,3107	0,527 (0,243; 1,142) 0,1045
	nein	132	46	34,8	48	132	38	28,8	n. e.	1,323 (0,787; 2,225) 0,2910	1,211 (0,848; 1,727) 0,3550	0,061 (-0,0515; 0,1727) 0,2894	0,995 (0,630; 1,572) 0,9830
	Anzahl Vortherapien												
	< 3	92	22	23,9	n. e.	106	31	29,2	n. e.	0,760 (0,403; 1,436) 0,3986	0818 (0,511; 1,308) 0,4248	-0,053 (-0,1762; 0,0695) 0,3950	0,698 (0,395; 1,235) 0,2169
	≥ 3	103	36	35,0	48	90	24	26,7	20	1,478 (0,796; 2,742) 0,2159	1,311 (0,851; 2,019) 0,2752	0,083 (-0,0469; 0,2126) 0,2106	0,960 (0,551 1,674) 0,8862

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	63	21	33,3	48	59	11	18,6	n. e.	2,182 (0,943; 5,048); 0,0683	1,788 (0,945; 3,381); 0,0986	0,147 (-0,0062; 0,2999); 0,0600	1,196 (0,561; 2,553); 0,6427
	nein	132	43	32,6	48	137	44	32,1	24	1,021 (0,613; 1,702); 0,9359	1,014 (0,718; 1,433); 1,0000	0,005 (-0,1072);0,1164); 0,9359	0,838 (0,537; 1,309); 0,4378
	Anzahl Vortherapien												
	< 3	92	24	26,1	n. e.	106	30	28,3	48	0,894 (0,477; 1,676); 0,7271	0,922 (0,583; 1,458); 0,7514	-0,022 (-0,1463; 0,1020); 0,7265	0,786 (0,450; 1,374); 0,3986
	≥ 3	103	40	38,8	36	90	25	27,8	24	1,651 (0,899; 3,032); 0,1062	1,398 (0,926; 2,111); 0,1272	0,111 (-0,0214; 0,2426); 0,1006	0,945 (0,553; 1,613); 0,8354

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
EQ-5D-5L VAS													
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	5	23,8	n. e.	23	3	13,0	n. e.	2,083 (0,431; 10,065); 0,3611	1,825 (0,496; 6,721); 0,4485	0,108 (-0,1207; 0,3360); 0,3554	1,251 (0,286; 5,470); 0,7657
	III-IV	42	7	16,7	n. e.	41	14	34,1	20	0,386 (0,137; 1,088); 0,0718	0,488 (0,220; 1,085); 0,0811	-0,175 (-0,3586; 0,0090); 0,0623	0,368 (0,142; 0,950); 0,0389
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
PCYC- 1112- CA	Geschlecht												
	männlic h	38	13	34,2	n. e.	41	9	22,0	n. e.	1,849 (0,681; 5,015); 0,2275	1,558 (0,754; 3,222); 0,3155	0,123 (-0,0744; 0,3196); 0,2226	1,045 (0,419; 2,604); 0,9254
	weib- lich	25	5	20,0	n. e.	23	7	30,4	n. e.	0,571 (0,152; 2,145); 0,4070	0,657 (0,242; 1,783); 0,5112	-0,104 (-0,3492; 0,1405); 0,4035	0,576 (0,172; 1,924); 0,3699

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	6	28,6	n. e.	23	2	8,7	n. e.	4,200 (0,743; 23,735); 0,1044	3,286 (0,743; 14,535); 0,1255	0,199 (-0,0262; 0,4237); 0,0833	1,696 (0,332; 8,664); 0,5254
	III-IV	42	12	28,6	n. e.	41	14	34,1	20	0,771 (0,304; 1,955); 0,5844	0,837 (0,441; 1,587); 0,6408	-0,056 (-0,2551; 0,1436); 0,5836	0,738 (0,319; 1,708); 0,4778
Subpopulation doppelt refraktär													
EQ-5D-5L VAS													
PCYC- 1112- CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	20	8	40,0	n. e.	5	3	60,0	6,0	0,444 (0,060; 3,285); 0,4269	0,667 (0,273; 1,631); 0,6232	-0,200 (-0,6801; 0,2801); 0,4142	0,397 (0,082; 1,919); 0,2504
	1	14	6	42,9	48	20	5	25,0	20	2,250 (0,520; 9,731); 0,2778	1,714 (0,649; 4,525); 0,4575	0,179 (-0,1427; 0,4998); 0,2760	0,681 (0,183; 2,532); 0,5666
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	12	7	58,3	16	5	1	20,0	n. e.	5,600 (0,472; 66,445); 0,1723	2,917 (0,474; 17,949); 0,2941	0,383 (-0,0647; 0,8314); 0,0936	1,058 (0,093; 11,996); 0,9637
	nein	22	7	31,8	n. e.	20	7	35,0	8,0	0,867 (0,240; 3,130); 0,8271	0,909 (0,387; 2,137); 1,0000	-0,032 (-0,3174; 0,2538); 0,8272	0,454 (0,142; 1,447); 0,1817

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
PCYC- 1112- CA	Geschlecht												
	männ- lich	21	8	38,1	n. e.	16	4	25,0	n. e.	1,846 (0,440; 7,744); 0,4021	1,524 (0,556; 4,178); 0,4912	0,131 (-0,1660; 0,4279); 0,3873	0,855 (0,229; 3,192); 0,8153
	weib- lich	13	8	61,5	12	9	1	11,1	n. e.	n. b. (1,208; 135,58); 0,0342	5,538 (0,831; 36,926); 0,0306	0,504 (0,1695; 0,8391); 0,0032	4,553 (0,535; 38,723); 0,1652
	del11q												
	ja	12	4	33,3	n. e.	5	2	40,0	6,0	0,750 (0,087; 6,468); 0,0115	0,833 (0,218; 3,179); 1,0000	-0,067 (-0,5722; 0,4388); 0,7960	0,057 (0,004; 0,723); 0,0271
	nein	22	12	54,5	12	20	3	15,0	n. e.	6,799 (1,537; 30,072); 0,0115	3,636 (1,197; 11,043); 0,0107	0,395 (0,1351; 0,6558); 0,0029	3,382 (0,901; 12,687); 0,0709

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L *Utility Score*; Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
EQ-5D-5L VAS													
PCYC- 1112-CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	17	22,1	n. e.	75	26	34,7	24	0,534 (0,260; 1,095) 0,0870	0,637 (0,378; 1,073) 0,1055	-0,126 (-0,2680; 0,0162) 0,0824	0,479 (0,253; 0,908) 0,0242
	≥ 65 Jahre	118	41	34,7	n. e.	121	29	24,0	n. e.	1,689 (0,961; 2,968) 0,0684	1,450 (0,970; 2,168) 0,0877	0,108 (-0,0070; 0,2225) 0,0656	1,206 (0,726; 2,003) 0,4698
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	33	38,4	n. e.	83	19	22,9	n. e.	2,097 (1,071; 4,105) 0,0307	1,676 (1,040; 2,701) 0,0317	0,155 (0,0179; 0,2917) 0,0266	1,390 (0,765; 2,524) 0,2793
	III-IV	109	25	22,9	n. e.	113	36	31,9	24	0,637 (0,351; 1,156) 0,1379	0,720 (0,465; 1,115) 0,1757	-0,089 (-0,2059; 0,0274) 0,1339	0,551 (0,321; 0,947) 0,0310

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	63	22	34,9	48	59	11	18,6	n. e.	2,341 (1,016; 5,398) 0,0459	1,873 (0,997; 3,519) 0,0656	0,163 (0,0087; 0,3168) 0,0384	1,309 (0,602; 2,847) 0,4964
	nein	132	36	27,3	n. e.	137	44	32,1	24	0,793 (0,469; 1,340) 0,3853	0,849 (0,587; 1,229) 0,4246	-0,048 (-0,1575; 0,0606) 0,3838	0,715 (0,449; 1,139) 0,1581

EQ-5D-5L, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analysen)Tabelle 4-134: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	<i>Utility Score</i>					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,1742	0,9079	0,1707	0,0992	0,1648	0,9342	0,2443
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,0581	0,5344	0,4646	0,2795	0,1477	0,6065	0,7646
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,6125	0,1018	0,6468	0,7216	0,6705	0,0178	0,5536
Region (USA/Australien vs. Eu- ropa)	0,0722	0,1320	0,7089	0,0869	0,0178	0,5333	0,3447
RAI-Stadium bei Scree- ning (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,7268	0,1722	0,8717	0,8622	0,8364	0,2211	0,6621
ECOG Performance- Status bei Randomisie- rung (0 vs. 1)	0,2658	0,6676	0,8273	0,7481	0,7626	0,1056	0,0425

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	Utility Score					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,1764	0,3202	0,1953	0,4065	0,5672	0,6867	0,2142
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4700	0,9798	0,3261	0,7980	0,6994	0,6447	0,7566
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm) ^b	0,8917	0,8361	0,1249	0,6358	0,7593	0,5777	0,8031
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,7354	0,2113	0,1373	0,0433	0,9238	0,0730	0,2564
del17p (ja vs. nein)	0,7484	0,7956	0,6640	0,3683	0,8455	0,2622	0,9439
del11q (ja vs. nein)	0,9963	0,1663	0,7610	0,3337	0,8490	0,0294	0,8221
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,6475	0,4363	0,1396	0,6121	0,7978	0,1928	0,6853

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Gesamtpopulation, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1742$) und bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,1707$), Selbstversorgung ($p = 0,0922$) und alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,1648$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0581$) und der Einzeldomäne alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,1477$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei dem Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p = 0,1018$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0178$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0722$), dem *Utility Score* Gesamtwert ($p = 0,1320$) und der Einzeldomäne Selbstversorgung ($p = 0,0869$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Für die Einzeldomäne alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,0178$) ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p = 0,1722$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance* Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Einzeldomänen Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,1056$) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis und bei Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,0425$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach Refraktäre Erkrankung zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1764$) und der Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,1953$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm) zeigte sich bei der Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,1249$) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,1373$) und Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0730$) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Selbstversorgung ($p = 0,0433$) ein Beleg für Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p = 0,1663$) einen Hinweis für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0294$) ein Beleg für Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,1396$) und Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,1928$) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	<i>Utility Score</i>					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,4374	0,1202	0,0905	0,3978	0,9719	0,0939	0,8336
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,0348	0,2088	0,6321	0,9602	0,2876	0,2975	0,5701
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,4986	0,0095	0,6095	0,9923	0,6150	0,0812	0,4987
Region (USA/Australien vs. Eu- ropa)	0,5951	0,7909	0,3477	0,3830	0,2376	0,5606	0,4303
RAI-Stadium bei Scree- ning (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,4528	0,3654	0,9399	0,6980	0,5511	0,6349	0,8604
ECOG Performance- Status bei Randomisie- rung (0 vs. 1)	0,5525	0,9864	0,3611	0,6184	0,4315	0,4099	0,2527
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,7897	0,6406	0,8740	0,9323	0,7192	0,0495	0,3524

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	Utility Score					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,9350	0,5489	0,0116	0,6791	0,3144	0,9646	0,4467
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm) ^b	0,2136	0,0177	0,3275	0,3556	0,0792	0,0005	0,9034
Vorthérapie mit Alem- tuzumab (ja vs. nein)	0,7106	0,5277	0,1025	0,1808	0,5518	0,3107	0,7341
del11q (ja vs. nein)	0,5207	0,6835	0,6899	0,9769	0,8914	0,9410	0,8518
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,3494	0,8010	0,1380	0,8834	0,7061	0,3547	0,5847

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der del17p Subpopulation, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,1202) und bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,0905) und Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,0939) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0348) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich für den Endpunkten EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,0095) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,0812) ein Hinweis für Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach Refraktäre Erkrankung zeigte sich für die Einzeldomäne Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,0495) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Beleg für Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich für die Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,0116) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm) zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,0177) und der Einzeldomäne Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,0005) ein Beleg für Effektmodifikation. Des Weiteren zeigte sich für die Einzeldomäne alltägliche Tätigkeiten (p = 0,0792) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie Alemtuzumab zeigte sich bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,1025) und Selbstversorgung (p = 0,1808) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei der Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,1380) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	<i>Utility Score</i>					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbstversorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2470	0,0478	0,0273	0,0152	0,0518	0,8302	0,0328
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3546	0,0522	0,0978	0,0818	0,7039	0,4239	0,1803
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2513	0,5291	0,5294	0,5784	0,1453	0,2778	0,5133
Region (USA/Australien vs. Euro- pa)	0,3164	0,4864	0,0721	0,3779	0,9833	0,7036	0,3152
RAI-Stadium bei Scree- ning (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,5506	0,8043	0,9986	0,1434	0,7181	0,6917	0,3292
ECOG Performance- Status bei Randomisie- rung (0 vs. 1)	0,9898	0,9852	0,8038	0,9671	0,8564	0,7063	0,7838
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,2080	0,4197	0,0926	0,3813	0,0385	0,0277	0,8741

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	Utility Score					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbstversorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm) ^b	0,0570	0,0683	0,0405	0,0694	0,0705	0,3764	0,2193
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,7392	0,0487	0,2833	0,1077	0,9572	0,0257	0,9267
del17p (ja vs. nein)	0,9054	0,2076	0,8399	0,0238	0,9546	0,0978	0,6539
del11q (ja vs. nein)	0,7634	0,0183	0,2403	0,0005	0,0625	0,1242	0,8021
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,6667	0,8065	0,6496	0,9454	0,5440	0,8836	0,3482

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Subpopulation doppelt refraktär, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,0478) und bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,0273), Selbstversorgung (p = 0,0152) und Angst/ Niedergeschlagenheit (p = 0,0328) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne alltägliche Tätigkeiten (p = 0,0518) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,0522) und den Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,0978), Selbstversorgung (p = 0,0818) und Angst/ Niedergeschlagenheit (p = 0,1803) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich für die Einzeldomäne allgemeine Tätigkeiten (p = 0,1453) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich für die Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,0721) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich für die Einzeldomäne Selbstversorgung (p = 0,1434) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich für die Einzeldomänen allgemeine Tätigkeiten (p = 0,0385) und Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,0277) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Beleg für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Bewegung/Mobilität (p = 0,0926) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm) zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS (p = 0,0570) und EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,0683), sowie bei den Einzeldomänen Selbstversorgung (p = 0,0694) und alltägliche Tätigkeiten (p = 0,0705) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,0405) des Endpunkts EQ-5D-5L *Utility Score* ein Beleg für Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei dem Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p = 0,0487$) und bei der Einzeldomäne Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0257$) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Selbstversorgung ($p = 0,1077$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p = 0,0183$) und der Einzeldomäne Selbstversorgung ($p = 0,0005$) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomänen alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,0625$) und Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,1242$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EQ-5D-5L (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Gesamtpopulation									
VAS									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 75,508 18,213	7,918 1,785	75	62 73,371 17,726	2,596 1,820	5,322 (0,601; 10,043); 0,0275	0,371 (0,020; 0,722)
	≥ 65 Jahre	118	102 68,922 18,509	6,837 1,327	121	96 69,646 19,753	6,714 1,545	0,123 (-3,644; 3,889); 0,9488	0,009 (-0,270; 0,287)
	Geschlecht								
	männlich	129	108 71,315 19,867	3,712 1,225	137	110 71,909 19,429	2,899 1,341	0,813 (-2,477; 4,103); 0,6267	0,061 (-0,205; 0,326)
	weiblich	66	59 71,797 16,248	13,176 1,971	59	48 69,271 18,088	8,968 2,210	4,208 (-1,502; 9,919); 0,1469	0,277 (-0,106; 0,660)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Region								
	USA/Australien	96	84 73,500 17,822	7,201 1,398	93	79 73,392 17,756	5,273 1,514	1,928 (-1,798; 5,654); 0,3083	0,147 (-0,161; 0,455)
	EU	99	83 69,446 19,287	6,312 1,646	98	79 68,823 20,045	4,952 1,810	1,360 (-3,261; 5,981); 0,5617	0,088 (-0,221; 0,396)
PCYC-1112-CA	Refraktäre Erkrankung								
	ja	87	78 70,346 18,509	5,668 1,578	88	67 66,388 20,446	1,569 1,876	4,099 (-0,375; 8,573) 0,0722	0,281 (-0,047; 0,609)
	nein	108	89 72,483 18,765	8,008 1,452	108	91 74,582 17,183	8,104 1,486	-0,097 (-3,997; 3,804) 0,9611	-0,007 (-0,299; 0,285)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Gesamtwert									
PCYC-1112-CA	Ethnizität								
	weiß	174	151 0,894 0,122	-0,007 0,007	172	140 0,904 0,134	-0,011 0,007	0,004 (-0,015; 0,023); 0,6697	0,048 (-0,182; 0,278)
	nicht weiß	21	16 0,893 0,118	0,069 0,020	19	18 0,869 0,168	0,030 0,021	0,039 (-0,017; 0,094); 0,1627	0,458 (-0,225; 1,140)
	Region								
	USA/Australien	96	84 0,889 0,123	0,008 0,007	93	79 0,918 0,134	-0,006 0,008	0,014 (-0,006; 0,034); 0,1647	0,206 (-0,102; 0,514)
	EU	99	83 0,899 0,121	-0,005 0,011	98	79 0,882 0,141	-0,005 0,012	0,000 (-0,030; 0,031); 0,9866	0,003 (-0,305; 0,311)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	86	74 0,912 0,122	0,009 0,010	81	67 0,909 0,131	-0,003 0,010	0,012 (-0,014; 0,037); 0,3768	0,137 (-0,194; 0,468)
	Stadium III-IV	109	92 0,879 0,119	-0,006 0,009	110	91 0,893 0,143	-0,003 0,009	-0,002 (-0,027; 0,023); 0,8565	-0,026 (-0,315; 0,263)
	del11q								
	ja	63	54 0,893 0,107	0,009 0,012	58	43 0,923 0,118	0,009 0,013	-0,000 (-0,031; 0,030); 0,9847	-0,003 (-0,404; 0,397)
	nein	132	113 0,895 0,128	-0,004 0,008	133	115 0,891 0,144	-0,008 0,008	0,004 (-0,018; 0,027); 0,6929	0,051 (-0,209; 0,311)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Beweglichkeit/ Mobilität									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 1,385 0,630	-0,011 0,060	74	62 1,339 0,700	0,075 0,063	-0,086 (-0,247; 0,075); 0,2920	-0,176 (-0,525; 0,172)
	≥ 65 Jahre	118	102 1,686 0,844	-0,036 0,053	117	96 1,573 0,903	-0,113 0,063	0,077 (-0,077; 0,231); 0,3231	0,133 (-0,146; 0,412)
	Refraktäre Erkrankung								
	ja	87	78 1,500 0,734	0,046 0,059	88	67 1,537 0,927	0,120 0,072	-0,075 (-0,246; 0,097) 0,3912	-0,135 (-0,461; 0,192)
	nein	108	89 1,629 0,817	-0,067 0,054	108	91 1,440 0,763	-0,152 0,056	0,086 (-0,062; 0,234) 0,2556	0,163 (-0,130; 0,456)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	71	61 1,492 0,788	0,099 0,063	89	79 1,430 0,746	-0,035 0,063	0,135 (-0,032; 0,301); 0,1119	0,253 (-0,083; 0,588)
	≥ 5 cm	124	106 1,613 0,775	-0,093 0,052	102	79 1,532 0,918	-0,031 0,064	-0,061 (-0,215; 0,092); 0,4310	-0,112 (-0,404; 0,179)
	Vorthherapie mit Alemtuzumab								
	ja	40	38 1,632 0,786	-0,182 0,074	32	25 1,240 0,663	-0,218 0,098	0,036 (-0,212; 0,284); 0,7752	0,076 (-0,429; 0,581)
	nein	155	129 1,550 0,780	0,057 0,048	139	133 1,526 0,858	0,027 0,051	0,029 (-0,097; 0,156); 0,6480	0,052 (-0,190; 0,294)
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	30	27 1,185 0,483	-0,038 0,063	28	23 1,261 0,541	-0,176 0,064	0,138 (-0,020; 0,296); 0,0865	0,436 (-0,127; 0,999)
	> 3,5 mg/L	165	140 1,643 0,805	-0,029 0,046	163	135 1,519 0,871	-0,021 0,052	-0,009 (-0,138; 0,121); 0,8966	-0,015 (-0,251; 0,221)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Selbstversorgung									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 1,092 0,341	-0,114 0,038	74	62 1,113 0,447	-0,009 0,039	-0,105 (-0,206; -0,005); 0,0401	-0,346 (-0,696; 0,005)
	≥ 65 Jahre	118	102 1,098 0,411	0,055 0,036	117	96 1,167 0,592	0,076 0,042	-0,021 (-0,123; 0,081); 0,6898	-0,054 (-0,332; 0,225)
	Region								
	USA/Australien	96	84 1,060 0,284	-0,035 0,028	93	79 1,139 0,549	0,054 0,031	-0,090 (-0,165; -0,015); 0,0189	-0,342 (-0,652; -0,033)
	EU	99	83 1,133 0,463	0,019 0,047	98	79 1,152 0,533	0,011 0,052	0,008 (-0,126; 0,141); 0,9074	0,018 (-0,290; 0,326)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Alltägliche Tätigkeiten									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 1,569 0,790	-0,222 0,076	74	62 1,742 0,940	-0,047 0,079	-0,175 (-0,377; 0,027); 0,0898	-0,283 (-0,633; 0,066)
	≥ 65 Jahre	118	102 1,882 1,008	-0,104 0,060	117	96 1,854 1,105	-0,053 0,071	-0,051 (-0,222; 0,121); 0,5589	-0,079 (-0,358; 0,200)
	Geschlecht								
	männlich	129	108 1,769 0,992	-0,046 0,061	132	110 1,855 1,091	0,063 0,067	-0,109 (-0,274; 0,055); 0,1914	-0,163 (-0,429; 0,103)
	weiblich	66	59 1,746 0,843	-0,331 0,074	59	48 1,708 0,922	-0,284 0,085	-0,047 (-0,265; 0,170); 0,6677	-0,082 (-0,463; 0,299)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Schmerz/körperliche Beschwerden									
PCYC-1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung								
	0	79	71 1,634 0,815	0,028 0,066	78	67 1,418 0,678	0,096 0,073	-0,068 (-0,250; 0,114); 0,4627	-0,118 (-0,452; 0,216)
	1	116	96 1,688 0,812	0,046 0,054	113	91 1,703 0,850	-0,068 0,061	0,114 (-0,035; 0,263); 0,1322	0,207 (-0,080; 0,495)
	Vortherapie mit Alemtuzumab								
	ja	40	38 1,711 0,802	-0,134 0,085	32	25 1,280 0,542	-0,122 0,114	-0,012 (-0,293; 0,269); 0,9322	-0,022 (-0,527; 0,482)
	nein	155	129 1,651 0,816	0,104 0,049	159	133 1,639 0,820	0,056 0,052	0,048 (-0,081; 0,178); 0,4648	0,083 (-0,159; 0,325)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	30	27 1,519 0,753	0,098 0,101	28	23 1,696 0,876	-0,159 0,103	0,257 (0,004; 0,510); 0,0463	0,504 (-0,061; 1,070)
	> 3,5 mg/L	165	140 1,693 0,821	0,034 0,046	163	135 1,563 0,779	0,047 0,053	-0,013 (-0,144; 0,118); -0,023	-0,023 (-0,259; 0,214)
Subpopulation del17p									
Utility Score Gesamtwert									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 0,857 0,154	-0,035 0,023	26	21 0,944 0,087	-0,013 0,024	-0,021 (-0,086; 0,044); 0,5160	-0,201 (-0,815; 0,413)
	≥ 65 Jahre	39	33 0,891 0,117	0,022 0,016	36	32 0,853 0,195	-0,015 0,018	0,037 (-0,012; 0,085); 0,1350	0,377 (-0,113; 0,868)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Beweglichkeit/Mobilität									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 1,500 0,761	0,296 0,137	26	21 1,095 0,301	0,116 0,154	0,179 (-0,226; 0,584); 0,3746	0,273 (-0,342; 0,888)
	≥ 65 Jahre	39	33 1,515 0,795	-0,164 0,106	36	32 1,844 1,051	0,106 0,130	-0,269 (-0,603; 0,064); 0,1113	-0,403 (-0,894; 0,089)
	Vorthherapie mit Alemtuzumab								
	ja	19	18 1,722 0,826	-0,389 0,174	13	10 1,100 0,316	-0,472 0,236	0,082 (-0,516; 0,681); 0,7779	0,112 (-0,662; 0,886)
	nein	44	35 1,400 0,736	0,215 0,096	49	43 1,651 0,973	0,172 0,104	0,043 (-0,242; 0,329) 0,7633	0,069 (-0,378; 0,515)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	5	4 1,000 0,000	-0,193 0,046	5	5 1,000 0,000	-0,188 0,055	-0,005 (-0,159; 0,149); 0,9450	-0,043 (-1,358; 1,272)
	> 3,5 mg/L	58	49 1,551 0,792	-0,005 0,092	57	48 1,604 0,939	0,112 0,110	-0,118 (-0,401; 0,166); 0,4113	-0,167 (-0,566; 0,232)
Utility Score Selbstversorgung									
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab								
	ja	19	18 1,056 0,236	-0,104 0,065	13	10 1,000 0,000	-0,232 0,085	0,127 (-0,086; 0,341); 0,2279	0,470 (-0,314; 1,253)
	nein	44	35 1,171 0,568	-0,063 0,076	49	43 1,256 0,790	0,189 0,078	-0,252 (-0,475; -0,029); 0,0278	-0,521 (-0,975; -0,067)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Alltägliche Tätigkeiten									
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 1,684 0,749	-0,382 0,102	28	23 1,783 0,850	-0,123 0,112	-0,259 (-0,571; 0,054); 0,1020	-0,523 (-1,141; 0,095)
	≥ 5 cm	39	34 1,941 1,043	-0,095 0,151	34	30 2,033 1,299	-0,111 0,181	0,017 (-0,448; 0,9435); 0,9435	0,018 (-0,473; 0,509)
Utility Score Schmerz/körperliche Beschwerden									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 1,950 0,826	0,354 0,132	26	21 1,429 0,676	-0,055 0,144	0,409 (0,019; 0,799); 0,0404	0,656 (0,026; 1,285)
	≥ 65 Jahre	39	33 1,697 0,810	-0,014 0,112	36	32 1,656 0,937	0,088 0,135	-0,101 (-0,450; 0,247); 0,5621	-0,144 (-0,631; 0,342)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Ethnizität								
	weiß	56	49 1,796 0,841	0,091 0,091	8	45 1,578 0,839	0,109 0,112	-0,018 (-0,304; 0,267); 0,8992	-0,026 (-0,431; 0,378)
	nicht weiß	7	4 1,750 0,500	-0,176 0,208	25	8 1,500 0,926	-0,367 0,207	0,191 (-0,492; 0,874); 0,5438	0,354 (-0,856; 1,564)
	Refraktäre Erkrankung								
	ja	26	22 1,773 0,813	0,216 0,122	27	20 1,550 0,887	-0,158 0,163	0,374 (-0,035; 0,784) 0,0721	0,576 (-0,042; 1,195)
	nein	37	31 1,806 0,833	-0,041 0,117	37	33 1,576 0,830	0,075 0,120	-0,117 (-0,455; 0,221) 0,4920	-0,175 (-0,666; 0,317)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Subpopulation doppelt refraktär									
VAS									
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 72,286 16,107	7,497 3,712	6	5 73,200 9,985	16,655 7,928	-9,158 (-27,43; 9,112); 0,3020	-0,625 (-1,667; 0,418)
	≥ 5 cm	18	16 67,438 16,120	8,259 3,153	18	11 54,455 20,131	-2,313 4,124	10,573 (0,477; 20,668); 0,0410	0,817 (0,017; 1,617)
Utility Score Gesamtwert									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	21	19 0,883 0,129	0,003 0,023	15	10 0,891 0,144	-0,051 0,035	0,054 (-0,021; 0,128); 0,1556	0,519 (-0,259; 1,297)
	weiblich	13	11 0,900 0,074	-0,026 0,019	9	6 0,942 0,070	0,033 0,027	-0,059 (-0,128; 0,011); 0,0925	-0,931 (-1,980; 0,118)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 0,935 0,075	-0,028 0,020	6	5 0,981 0,040	0,031 0,029	-0,059 (-0,129; 0,011); 0,0946	-0,830 (-1,889; 0,228)
	≥ 5 cm	18	16 0,850 0,124	0,006 0,027	18	11 0,878 0,133	-0,046 0,037	0,051 (-0,037; 0,139); 0,2441	0,454 (-0,324; 1,232)
Utility Score Beweglichkeit/Mobilität									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	21	19 1,526 0,697	0,020 0,130	15	10 1,600 1,075	0,392 0,183	-0,372 (-0,760; 0,016); 0,0599	-0,655 (-1,441; 0,130)
	weiblich	13	11 1,364 0,505	-0,130 0,158	9	6 1,333 0,516	-0,099 0,286	-0,031 (-0,745; 0,683); 0,9281	-0,054 (-1,049; 0,941)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Region								
	USA/Australien	20	18 1,611 0,698	-0,250 0,112	15	10 1,300 0,675	-0,044 0,169	-0,206 (-0,585; 0,173); 0,2764	-0,419 (-1,200; 0,362)
	EU	14	12 1,250 0,452	0,309 0,181	9	6 1,833 1,169	-0,104 0,313	0,413 (-0,412; 1,238); 0,3100	0,622 (-0,382; 1,625)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 1,500 0,548	0,450 0,237	2	2 1,500 0,707	0,040 0,386	0,410 (-0,478; 1,297); 0,3131	0,701 (-0,947; 2,350)
	≥ 3	28	24 1,458 0,658	-0,118 0,113	22	14 1,500 0,941	0,116 0,174	-0,234 (-0,637; 0,168); 0,2475	-0,400 (-1,065; 0,266)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Selbstversorgung									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	21	19 1,158 0,501	0,044 0,092	15	10 1,400 0,966	0,074 0,125	-0,030 (-0,309; 0,249); 0,8274	-0,076 (-0,842; 0,690)
	weiblich	13	11 1,000 0,000	-0,174 0,057	9	6 1,000 0,000	-0,282 0,102	0,108 (-0,157; 0,373); 0,3803	0,518 (-0,494; 1,530)
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	18	15 1,133 0,516	-0,019 0,174	11	8 1,375 1,061	0,225 0,251	-0,244 (-0,725; 0,237); 0,3000	-0,359 (-1,224; 0,505)
	Stadium III-IV	16	15 1,067 0,258	-0,059 0,087	13	8 1,125 0,354	-0,170 0,140	0,111 (-0,239; 0,461); 0,5159	0,313 (-0,551; 1,176)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 1,000 0,000	-0,057 0,034	6	5 1,000 0,000	-0,169 0,075	0,113 (-0,051; 0,276); 0,1679	0,825 (-0,233; 1,883)
	≥ 5 cm	18	16 1,188 0,544	-0,072 0,137	18	11 1,364 0,924	0,117 0,172	-0,189 (-0,610; 0,233); 0,3656	-0,342 (-1,115; 0,432)
	Vortherapie mit Alemtuzumab								
	ja	14	14 1,000 0,000	-0,120 0,057	8	6 1,000 0,000	-0,182 0,081	0,063 (-0,117; 0,242); 0,4790	0,301 (-0,660; 1,262)
	nein	20	16 1,188 0,544	-0,019 0,120	16	10 1,400 0,966	0,124 0,174	-0,143 (-0,567; 0,281); 0,4924	-0,285 (-1,079; 0,509)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Alltägliche Tätigkeiten									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	15	13 1,615 0,870	-0,791 0,189	13	8 2,250 0,886	-0,487 0,230	-0,305 (-0,729; 0,120); 0,1514	-0,458 (-1,351; 0,434)
	≥ 65 Jahre	19	17 1,882 1,111	-0,043 0,136	11	8 1,625 0,744	0,026 0,251	-0,070 (-0,666; 0,527); 0,8129	-0,115 (-0,956; 0,726)
	Ethnizität								
	weiß	26	23 1,652 0,832	-0,344 0,109	22	14 1,929 0,917	-0,197 0,168	-0,146 (-0,535; 0,242); 0,4519	-0,261 (-0,928; 0,406)
	nicht weiß	8	7 2,143 1,464	-0,283 0,720	3	2 2,000 0,000	-0,135 0,617	-0,148 (-2,326; 2,029); 0,8490	-0,080 (-1,652; 1,492)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 1,500 0,760	-0,272 0,166	7	5 1,600 0,548	-0,502 0,345	0,229 (-0,554; 1,013); 0,5480	0,353 (-0,675; 1,381)
	≥ 5 cm	18	16 2,000; 1,155	-0,247 0,131	18	11 2,091 0,944	-0,036 0,179	-0,212 (-0,635; 0,212); 0,3135	-0,386 (-1,161; 0,389)
	del11q								
	ja	12	11 2,091 1,221	-0,257 0,098	5	2 2,500 0,707	0,519 0,230	-0,776 (-1,299; -0,253); 0,0055	-2,369 (-4,172; -0,567)
	nein	22	19 1,579 0,838	-0,245 0,145	20	14 1,857 0,864	-0,245 0,205	-0,000 (-0,510; 0,510); 0,9992	-0,000 (-0,691; 0,690)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Schmerz/körperliche Beschwerden									
PCYC-1112-CA	del17p								
	ja	9	8 2,000 0,535	0,476 0,247	7	5 1,000 0,000	-0,332 0,398	0,807 (-0,217; 1,832); 0,1123	1,059 (-0,142; 2,261)
	nein	25	22 1,636 0,727	-0,056 0,081	18	11 1,727 0,786	-0,249 0,125	0,194 (-0,105; 0,493); 0,1975	0,499 (-0,235; 1,233)
	del11q								
	ja	12	11 1,727 0,786	-0,287 0,125	5	2 1,000 0,000	-0,561 0,305	0,275 (-0,460; 1,010); 0,4311	0,657 (-0,875; 2,188)
	nein	2	19 1,737 0,653	0,339 0,116	20	14 1,571 0,756	-0,137 0,162	0,476 (0,082; 0,870); 0,0192	0,873 (0,149; 1,597)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Angst/Niedergeschlagenheit									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	21	19 1,263 0,452	-0,294 0,113	16	10 1,700 0,675	-0,116 0,153	-0,178 (-0,515; 0,160); 0,2925	-0,365 (-1,137; 0,407)
	weiblich	13	11 1,455 0,688	-0,115 0,180	9	6 1,000 0,000	-0,622 0,303	0,507 (-0,242; 1,255); 0,1687	0,791 (-0,243; 1,825)
a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges' g. c: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur <i>Baseline</i> , welche mindestens einen <i>Post-Baseline</i> -Wert hatten.									

Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EQ-5D-5L (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Gesamtpopulation									
VAS									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	38	32 67,344 19,505	4,127 2,334	41	32 74,500 19,276	5,414 2,673	-1,287 (-8,359; 5,786); 0,7162	-0,091 (-0,581; 0,399)
	weiblich	25	21 70,143 14,974	22,382 3,489	23	21 66,381 16,430	11,098 3,792	11,284 (0,544; 22,024); 0,0400	0,679 (0,057; 1,302)
Utility Score Schmerz/körperliche Beschwerden									
PCYC-1112-CA	Ethnizität								
	weiß	174	151 1,695 0,833	0,071 0,044	177	140 1,579 0,778	0,060 0,049	0,010 (-0,111; 0,132); 0,8668	0,019 (-0,211; 0,248)
	nicht weiß	21	16 1,375 0,500	-0,223 0,148	19	18 1,611 0,916	-0,264 0,160	0,041 (-0,379; 0,461); 0,8438	0,064 (-0,609; 0,738)
	del11q								
	ja	63	54 1,556 0,744	-0,002 0,074	59	43 1,372 0,655	-0,057 0,093	0,055 (-0,144; 0,254); 0,5842	0,096 (-0,305; 0,497)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
	nein	132	113 1,717 0,840	0,079 0,051	137	115 1,661 0,826	0,043 0,055	0,036 (-0,106; 0,178); 0,6161	0,064 (-0,196; 0,324)
Subpopulation del17p									
<i>Utility Score Gesamtwert</i>									
PCYC-1112-CA	Ethnizität								
	weiß	56	49 68,102 18,003	9,825 2,168	56	45 71,511 17,977	7,371 2,597	2,454 (-4,237; 9,145); 0,4673	0,151 (-0,254; 0,556)
	nicht weiß	7	4 72,750 15,714	21,822 3,815	8	8 70,000 22,418	4,998 3,449	16,824 (3,969; 29,679); 0,0167	1,838 (0,393; 3,283)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 71,895 16,038	13,881 3,233	29	23 72,826 14,721	7,124 3,382	6,757 (-2,902; 16,416); 0,1638	0,444 (-0,171; 1,059)
	≥ 5 cm	39	34 66,529 18,584	7,513 2,729	35	30 70,100 21,082	9,504 3,253	-1,991 (-10,59; 6,602); 0,6431	-0,119 (-0,610; 0,373)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Beweglichkeit/Mobilität									
PCYC-1112-CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	27	23 1,478 0,730	0,378 0,119	36	30 1,500 0,820	0,147 0,124	0,231 (-0,121; 0,582); 0,1936	0,364 (-0,184; 0,912)
	≥ 3	36	30 1,533 0,819	-0,269 0,106	28	23 1,609 1,033	-0,044 0,141	-0,224 (-0,577; 0,128); 0,2058	-0,362 (-0,910; 0,186)
Utility Score Schmerz/körperliche Beschwerden									
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 1,632 0,895	-0,275 0,121	29	23 1,478 0,790	0,056 0,130	-0,331 (-0,695; 0,033); 0,0738	-0,573 (-1,193; 0,048)
	≥ 5 cm	39	34 1,882 0,769	0,338 0,105	35	30 1,633 0,890	-0,020 0,130	0,357 (0,024; 0,691); 0,0362	0,542 (0,042; 1,042)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
Utility Score Angst/Niedergeschlagenheit									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 1,850 0,988	-0,305 0,161	27	21 1,619 0,669	-0,230 0,172	-0,075 (-0,541; 0,391); 0,7474	-0,100 (-0,712; 0,513)
	≥ 65 Jahre	39	33 1,667 0,736	-0,206 0,099	37	32 1,688 0,859	-0,063 0,118	-0,143 (-0,449; 0,162); 0,3512	-0,233 (-0,721; 0,255)
Subpopulation doppelt refraktär									
Utility Score Gesamtwert									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	15	13 75,462 12,245	14,631 6,161	13	8 56,250 23,536	1,878 7,456	12,753 (-2,427; 27,932); 0,0936	0,590 (-0,311; 1,490)
	≥ 65 Jahre	19	17 65,294 17,474	7,878 2,802	12	8 64,375 14,725	5,260 4,887	2,618 (-9,126; 14,361); 0,6494	0,215 (-0,627; 1,058)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab								
	ja	14	14 69,357 16,727	7,313 4,919	9	6 62,333 25,820	-0,113 6,677	7,426 (-8,707; 23,558); 0,3440	0,418 (-0,548; 1,384)
	nein	20	16 70,000 15,929	10,021 3,468	16	10 59,100 15,941	2,619 5,096	7,401 (-5,089; 19,891); 0,2310	0,506 (-0,297; 1,309)
	del11q								
	ja	12	11 68,091 14,983	8,285 2,305	5	2 58,500 0,707	-3,475 5,281	11,760 (-0,420; 23,941); 0,0575	1,534 (-0,103; 3,171)
	nein	22	19 70,632 16,925	7,771 3,721	20	14 60,571 20,850	5,425 5,228	2,346 (-11,05; 15,745); 0,7212	0,134 (-0,558; 0,825)
Utility Score Beweglichkeit/ Mobilität									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	15	13 1,385 0,506	-0,328 0,203	13	8 1,875 1,126	0,253 0,240	-0,581 (-1,033; -0,130); 0,0141	-0,821 (-1,740; 0,097)
	≥ 65 Jahre	19	17 1,529 0,717	0,142 0,129	12	8 1,125 0,354	-0,030 0,229	0,173 (-0,364; 0,710); 0,5173	0,307 (-0,538; 1,152)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	14 1,286 0,469	0,018 0,134	29	5 1,000 0,000	-0,500 0,274	0,519 (-0,095; 1,132); 0,0937	0,993 (-0,081; 2,067)
	≥ 5 cm	39	16 1,625 0,719	-0,086 0,132	35	11 1,727 1,009	0,403 0,180	-0,489 (-0,910; -0,068); 0,0243	-0,884 (-1,689; -0,078)
Utility Score Selbstversorgung									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	15	13 1,154 0,555	-0,234 0,230	13	8 1,500 1,069	0,132 0,262	-0,366 (-0,908; 0,176); 0,1710	-0,463 (-1,356; 0,430)
	≥ 65 Jahre	19	17 1,059 0,243	0,066 0,051	12	8 1,000 0,000	-0,132 0,093	0,198 (-0,024; 0,420); 0,0774	0,883 (0,005; 1,761)
	del17p								
	ja	9	8 1,000 0,000	-0,098 0,117	7	5 1,000 0,000	-0,151 0,194	0,053 (-0,479; 0,586); 0,8291	0,146 (-0,973; 1,265)
	nein	25	22 1,136 0,468	-0,064 0,085	18	11 1,364 0,924	0,111 0,131	-0,175 (-0,493; 0,142); 0,2700	-0,429 (-1,161; 0,302)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	del11q								
	ja	12	11 1,091 0,302	-0,268 0,159	5	2 2,500 2,121	0,740 0,394	-1,008 (-1,957; -0,060); 0,0390	-1,894 (-3,595; -0,193)
	nein	22	19 1,105 0,459	0,030 0,057	20	14 1,071 0,267	-0,111 0,083	0,141 (-0,069; 0,350); 0,1786	0,510 (-0,191; 1,212)
Utility Score Alltägliche Tätigkeiten									
PCYC-1112-CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 1,667 1,211	-0,372 0,178	2	2 1,500 0,707	-1,219 0,283	0,847 (0,183; 1,510); 0,0201	1,930 (-0,006; 3,865)
	≥ 3	28	24 1,792 0,977	-0,279 0,114	23	14 2,000 0,877	0,040 0,184	-0,318 (-0,739; 0,103); 0,1352	-0,527 (-1,197; 0,143)
Utility Score Schmerz/körperliche Beschwerden									
PCYC-1112-CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 2,000 0,632	0,763 0,112	2	2 1,500 0,707	-0,051 0,170	0,814 (0,431; 1,197); 0,0009	2,956 (0,644; 5,268)
	≥ 3	28	24 1,667 0,702	0,105 0,105	23	14 1,500 0,760	-0,136 0,157	0,241 (-0,122; 0,603); 0,1874	0,446 (-0,221; 1,114)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
	Vorthapien mit Alemtuzumab								
	ja	14	14 1,643 0,745	-0,489 0,168	9	6 1,333 0,516	-0,464 0,213	-0,026 (-0,554; 0,503); 0,9203	-0,043 (-1,000; 0,913)
	nein	20	16 1,813 0,655	0,417 0,109	16	10 1,600 0,843	0,018 0,164	0,399 (0,012; 0,786); 0,0435	0,861 (0,034; 1,688)
Utility Score Angst/Niedergeschlagenheit									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	15	13 1,154 0,376	-0,658 0,182	13	8 1,750 0,707	-0,398 0,232	-0,261 (-0,663; 0,141); 0,1941	-0,401 (-1,290; 0,489)
	≥ 65 Jahre	19	17 1,471 0,624	0,112 0,129	12	8 1,125 0,354	-0,156 0,211	0,268 (-0,234; 0,770); 0,2820	0,490 (-0,362; 1,342)
a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges' g c: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur <i>Baseline</i> , welche mindestens einen <i>Post-Baseline</i> -Wert hatten.									

Hämatologische VerbesserungGesamtpopulation

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Jegliche Verbes- serung	Hämoglobin	Thrombozyten	ANC
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3554	0,2713	0,4424	0,6655
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,1296	0,2028	0,4271	0,7508
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2106	0,6581	0,1634	0,3469
Region (USA vs. Australien vs. Europa)	0,9806	0,1752	0,6185	0,4298
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,4703	0,9131	0,9958	0,1998
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,8092	0,4056	0,0718	0,1843
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4153	0,4596	0,8842	0,2704
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2545	0,0701	0,8016	0,9966
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,5558	0,3421	0,1603	0,4579
Vorthérapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,6467	0,3958	0,1014	0,6737
del17p (ja vs. nein)	0,0039	0,0541	0,0480	0,1823
del11q (ja vs. nein)	0,2457	0,7562	0,7953	0,1166
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,3196	0,0255	0,7442	0,8011

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht beim Endpunkt jegliche Verbesserung (p = 0,1296) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität beim Endpunkt Thrombozyten (p = 0,1634) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Region beim Endpunkt Hämoglobin (p = 0,1752) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium nach Screening

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium nach Screening beim Endpunkt ANC (p = 0,1752) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung bei den Endpunkten Thrombozyten (p = 0,0718) und ANC (p = 0,1843) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) beim Endpunkt Hämoglobin (p = 0,0701) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung beim Endpunkt Thrombozyten (p = 0,1603) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumb

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab beim Endpunkt Thrombozyten (p = 0,1014) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del17p bei den Endpunkten Hämoglobin ($p = 0,0541$) und ANC ($p = 0,1823$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte jegliche Verbesserung ($p = 0,0039$) und Thrombozyten ($p = 0,0480$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q beim Endpunkt ANC ($p = 0,1166$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* beim Endpunkt Hämoglobin ($p = 0,0255$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
jegliche Verbesserung													
PCYC-1112-CA	Geschlecht												
	männlich	129	68	52,7	23,429	137	35	25,5	n. e.	3,249 (1,938; 5,446) <0,0001	2,063 (1,484; 2,868) 5,719*10 ⁻⁶	0,2717 (0,1587; 0,3846) <0,0001	2,539 (1,670; 3,862) <0,0001
	weiblich	66	33	50,0	47,286	59	23	39,0	35,714	1,565 (0,768; 3,189) 0,2173	1,283 (0,860; 1,914) 0,2799	0,1102 (-0,0631; 0,2835) 0,2128	1,508 (0,875; 2,599) 0,1395
Hämoglobin													
PCYC-1112-CA	Region												
	USA	96	18	18,8	n. e.	96	13	13,5	n. e.	1,473 (0,677; 3,206) 0,3286	1,385 (0,719; 2,665) 0,4331	0,0521 (-0,0517; 0,1559) 0,3255	1,094 (0,531; 2,253) 0,8071
	Australien	11	1	9,1	37,714	18	5	27,8	35,714	0,260 (0,026; 2,593) 0,2510	0,327 (0,044; 2,447) 0,3623	-0,1869 (-0,4546; 0,0809) 0,1713	0,000 (0,000; n. e.) 0,9964
	Europa	88	23	26,1	38,857	82	14	17,1	n. e.	1,718 (0,815; 3,264) 0,1551	1,531 (0,847; 2,768) 0,1933	0,0906 (-0,0321; 0,2134) 0,1478	1,502 (0,765; 2,949) 0,2374

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	71	18	25,4	47,286	95	12	12,6	n. e.	2,349 (1,047; 5,268) 0,0382	2,007 (1,035; 3,893) 0,0423	0,1272 (0,0060; 0,2485) 0,0398	1,758 (0,835; 3,701) 0,1372
	≥ 5 cm	124	24	19,4	n. e.	101	20	19,8	47,541	0,972 (0,501; 1,884) 0,9329	0,977 (0,574; 1,664) 1,0000	-0,0045 (-0,1088; 0,0998) 0,9330	0,767 (0,421; 1,398) 0,3868
	del17p												
	ja	63	20	31,7	47,143	64	6	9,4	n. e.	4,495 (1,664; 12,145) 0,0030	3,386 (1,457; 7,870) 0,0020	0,2237 (0,0884; 0,3590) 0,0012	2,206 (0,873; 5,576) 0,0944
	nein	132	22	16,7	n. e.	132	26	19,7	n. e.	0,815 (0,435; 1,527) 0,5237	0,846 (0,506; 1,415) 0,6325	-0,0303 (-0,1233; 0,0627) 0,5230	0,793 (0,448; 1,404) 0,4258
Thrombozyten													
PCYC-1112-CA	Ethnizität												
	weiß	174	58	33,3	n. e.	177	17	9,6	n. e.	4,705 (2,606; 8,496) <0,0001	3,471 (2,108; 5,713) 5,134*10 ⁻⁸	0,2373 (0,1549; 0,3197) <0,0001	3,802 (2,209; 6,542) <0,0001
	nicht-weiß	21	2	9,5	n. e.	19	2	10,5	n. e.	0,895 (0,113; 7,064) 0,91600	0,905 (0,141; 5,807) 1,0000	-0,0100 (-0,1966; 0,1765) 0,9161	0,886 (0,123; 6,376) 0,9044

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	79	19	24,1	n. e.	80	10	12,5	n. e.	2,217 (0,957; 5,133) 0,0632	1,924 (0,956; 3,874) 0,0671	0,1155 (-0,0034; 0,2344) 0,0569	1,987 (0,921; 4,285) 0,0801
	1	116	41	35,3	n. e.	116	9	9,5	n. e.	6,499 (2,981; 14,171) <0,0001	4,556 (2,322; 8,938) 3,530*10 ⁻⁷	0,2759 (0,1762; 0,3756) <0,0001	5,127 (2,483; 10,585) <0,0001
	Refraktäre Erkrankung												
	ja	87	28	32,2	n. e.	88	12	13,6	n. e.	3,006 (1,410; 6,407) 0,0044	2,360 (1,285; 4,334) 0,0040	0,1855 (0,0639; 0,3070) 0,0028	2,418 (1,224; 4,776) 0,0110
	nein	108	32	29,6	n. e.	108	7	6,5	n. e.	6,075 (2,544; 14,505) <0,0001	4,571 (2,110; 9,904) 1,243*10 ⁻⁵	0,2315 (0,1336; 0,3293) <0,0001	5,178 (2,281; 11,757) <0,0001
	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	12	30,0	n. e.	33	6	18,2	n. e.	1,929 (0,633; 5,872) 0,2477	1,650 (0,695; 3,918) 0,2852	0,1182 (-0,0754; 0,3118) 0,2315	1,652 (0,617; 4,422) 0,3176
	nein	155	48	31,0	n. e.	163	13	8,0	n. e.	5,176 (2,672; 10,026) <0,0001	3,883 (2,191; 6,880) 1,584*10 ⁻⁷	0,2299 (0,1461; 0,3138) <0,0001	4,297 (2,323; 7,951) <0,0001

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
ANC													
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	20	23,3	n. e.	83	10	12,0	n. e.	2,212 (0,966; 5,067) 0,0605	1,930 (0,962; 3,874) 0,0704	0,1121 (-0,0014; 0,2256) 0,0529	2,063 (0,954; 4,461) 0,0656
	III-IV	109	32	29,4	n. e.	113	9	8,0	n. e.	4,801 (2,166; 10,642) 0,0001	3,686 (1,847; 7,357) 4,837*10 ⁻⁵	0,2139 (0,1149; 0,3129) <0,0001	4,224 (1,995; 8,944) 0,0002
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	79	22	27,8	n. e.	80	5	6,3	n. e.	5,789 (2,066; 16,222) 0,0008	4,456 (1,776; 11,180) 2,793*10 ⁻⁴	0,2160 (0,1038; 0,3282) 0,0002	5,124 (1,912; 13,731) 0,0012
	1	116	30	25,9	n. e.	116	14	12,1	n. e.	2,542 (1,267; 5,099) 0,086	2,143 (1,200; 3,827) 0,0114	0,1379 (0,0386; 0,2372) 0,0065	2,304 (1,210; 4,385) 0,0110
	del17p												
	ja	63	19	30,2	n. e.	64	4	6,3	n. e.	6,477 (2,059; 20,380) 0,0014	4,825 (1,739; 13,389) 4,756*10 ⁻⁴	0,2391 (0,1112; 0,3670) 0,0002	5,589 (1,880; 16,618) 0,0020
	nein	132	33	25,0	n. e.	132	15	11,4	n. e.	2,600 (1,335; 5,063) 0,0050	2,200 (1,256; 3,854) 0,0063	0,1364 (0,0448; 0,2279) 0,0035	2,385 (1,282; 4,439) 0,0061

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	del11q												
	ja	63	14	22,2	n. e.	59	8	13,6	n. e.	1,821 (0,702; 4,274) 0,2175	1,639 (0,742; 3,621) 0,2454	0,0866 (-0,0482; 0,2214) 0,2078	1,684 (0,690; 4,110) 0,2526
	nein	132	38	28,8	n. e.	137	11	8,0	n. e.	4,629 (2,248; 9,532) 0,0001	3,585 (1,915; 6,712) 1,302*10 ⁻⁵	0,2076 (0,1179; 0,2972) <0,0001	4,174 (2,116; 8,235) <0,0001

Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
jegliche Verbesserung													
PCYC- 1112-CA	del17p												
	ja	63	39	61,9	5,286	64	11	17,2	n. e.	7,829 (3,432; 17,861) < 0,0001	3,602 (2,034; 6,379) 2,465 x 10 ⁻⁷	0,4472 (0,2958; 0,5986) <0,0001	4,812 (2,428; 9,539) <0,0001
	nein	132	62	47,0	n. e.	132	47	35,6	n. e.	1,602 (0,978; 2,624) 0,0614	1,319 (0,985; 1,767) 0,0799	0,1136 (-0,0044; 0,2316) 0,0591	1,526 (1,035; 2,252) 0,0331
Hämoglobin													
PCYC- 1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	42	2	4,8	n. e.	51	9	17,6	n. e.	0,233 (0,047; 1,147) 0,0732	0,270 (0,062; 1,182) 0,1035	-0,1289 (-0,2517; -0,0060) 0,0398	0,229 (0,049; 1,064) 0,0599
	> 3,5 mg/L	153	40	26,1	47,143	145	32	15,9	n. e.	1,878 (1,058; 3,331) 0,0312	1,648 (1,041; 2,610) 0,0336	0,1028 (0,0113; 0,1944) 0,0277	1,364 (0,810; 2,298) 0,2429

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Thrombozyten													
PCYC-1112-CA	del17p												
	ja	63	24	38,1	n. e.	64	3	4,7	n. e.	n. e. (3,529; 44,360) <0,0001	8,127 (2,577; 25,634) 2,653*10 ⁻⁶	0,3341 (0,2035; 0,4647) <0,0001	9,173 (2,752; 30,573) 0,0003
	nein	132	36	27,3	n. e.	132	16	12,1	n. e.	2,719 (1,422; 5,198) 0,0025	2,250 (1,315; 3,850) 0,0030	0,1515 (0,0573; 0,2457) 0,0016	2,375 (1,315; 4,290) 0,0042

Subpopulation del17p

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	Jegliche Verbesserung	Hämoglobin	Thrombozyten	ANC
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3986	0,8007	0,3107	0,9215
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2030	0,9300	0,3367	0,2442
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2998	0,6680	0,1227	0,4558
Region (USA vs. Australien vs. Europa)	0,9493	0,8250	0,8896	0,9654
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,4118	0,3114	0,9909	0,3567
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,6172	0,3947	0,8831	0,6906
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,5734	0,0533	0,7907	0,9831
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9034	0,3276	0,3043	0,5654
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,9222	0,1431	0,2891	0,4944
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,7173	0,6769	0,0805	0,7685
del11q (ja vs. nein)	0,1299	0,1584	0,9910	0,0623
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,0196	0,0486	0,5716	0,0712

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Ethnizität

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität für den Endpunkt Thrombozyten ($p = 0,1227$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien beim Endpunkt Hämoglobin ($p = 0,0533$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung beim Endpunkt Hämoglobin ($p = 0,1431$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q bei den Endpunkten jegliche Verbesserung ($p = 0,1299$), Hämoglobin ($p = 0,1584$) und ANC ($p = 0,0623$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* beim Endpunkt ANC ($p = 0,0712$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte jegliche Verbesserung ($p = 0,0196$) und Hämoglobin ($p = 0,0486$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
jegliche Verbesserung													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	13	7	53,8	7,1	14	4	28,6	35,1	2,917 (0,594; 14,327) 0,1875	1,885 (0,715; 4,967) 0,2519	0,2527 (-0,1070; 0,6125) 0,1685	2,100 (0,609; 7,240) 0,2403
	nein	50	32	64,0	5,2	50	7	14,0	n. e.	n. b. (4,075; 29,263) <0,0001	4,571 (2,230; 9,371) 4,373*10 ⁻⁷	0,500 (0,3358; 0,6642) <0,0001	6,558 (2,836; 15,167) <0,0001
Hämoglobin													
PCYC-1112-CA	Anzahl Vortherapien												
	< 3	27	10	37,0	47,3	36	2	5,6	n. e.	10,000 (1,967; 50,834) 0,0055	6,667 (1,589; 27,965) 0,0026	0,3148 (0,1179; 0,5117) 0,0017	5,086 (1,095; 23,629) 0,0379
	≥ 3	36	10	27,8	47,1	28	4	14,3	n. e.	2,308 (0,638; 8,345) 0,2023	1,944 (0,681; 5,552) 0,2354	0,1349 (-0,0605; 0,3304) 0,1761	0,777 (0,233; 2,592) 0,6811

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	26	9	34,6	47,1	27	1	3,7	n. e.	n. b. (1,596; 118,65) 0,0171	9,346 (1,272; 68,684) 0,0050	0,3091 (0,1129; 0,5054) 0,0020	6,164 (0,761; 49,920) 0,0884
	nein	37	11	29,7	47,1	37	5	13,5	n. e.	2,708 (0,835; 8,785) 0,0972	2,200 (0,848; 5,711) 0,1567	0,1622 (-0,0218; 0,3461) 0,0840	1,320 (0,452; 3,861) 0,6116
	del11q												
	ja	13	6	46,2	38,9	14	3	21,4	35,1	3,143 (0,586; 16,845) 0,1813	2,154 (0,674; 6,886) 0,2365	0,2473 (-0,0986; 0,5931) 0,1612	1,034 (0,246; 4,349) 0,9633
	nein	50	14	28,0	47,1	50	3	6,0	n. e.	6,093 (1,627; 22,815) 0,0073	4,667 (1,429; 15,244) 0,0064	0,2200 (0,0792; 0,3608) 0,0022	3,285 (0,924; 11,675) 0,0660

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Thrombozyten													
PCYC-1112-CA	Ethnizität												
	weiß	56	23	41,1	n. e.	56	2	3,6	n. e.	n. b. (4,164; 85,049) 0,0001	11,5 (2,845; 46,478) 1,698*10 ⁻⁶	0,3750 (0,2373; 0,5127) <0,0001	13,170 (3,097; 56,007) 0,0005
	nicht-weiß	7	1	14,3	n. e.	8	1	12,5	n. e.	1,167 (0,059; 22,937) 0,9192	1,143 (0,087; 15,075) 1,0000	0,0179 (-0,3281; 0,3639) 0,9194	1,234 (0,077; 19,776) 0,8817
ANC													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	13	2	15,4	n. e.	14	2	14,3	n. e.	1,091 (0,130; 9,124) 0,9360	1,077 (0,176; 6,572) 1,0000	0,0110 (-0,2575; 0,2794) 0,9361	0,999 (0,141; 7,094) 0,9988
	nein	50	17	34,0	n. e.	50	2	4,0	n. e.	n. b. (2,675; 57,127) 0,0013	8,500 (2,072; 34,877) 1,964*10 ⁻⁴	0,300 (0,1579; 0,4421) <0,0001	10,627 (2,425; 46,571) 0,0017

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	10	1	10,0	n. e.	15	2	13,3	n. e.	0,722 (0,057; 9,217) 0,8023	0,750 (0,078; 7,210) 1,0000	-0,0333 (-0,2866; 0,2200) 0,7965	0,742 (0,067; 8,183) 0,8073
	> 3,5 mg/L	53	18	34,0	n. e.	49	2	4,1	n. e.	n. b. (2,630; 55,523) 0,0014	8,321 (2,035; 34,023) 1,191*10 ⁻⁴	0,2988 (0,1598; 0,4378) <0,0001	9,943 (2,283; 43,311) 0,0022

Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
del17p													
jegliche Verbesserung													
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	10	4	40,0	n. e.	15	5	33,3	n. e.	1,333 (0,254; 7,007) 0,7340	1,200 (0,423; 3,406) 1,0000	0,0667 (-0,3195; 0,4528) 0,7351	1,259 (0,331; 4,784) 0,7350
	> 3,5 mg/L	53	35	66,0	3,1	49	6	12,2	n. e.	n. b. (4,995; 38,879) <0,0001	5,393 (2,487; 11,695) 2,168*10 ⁻⁸	0,5379 (0,3808; 0,6950) <0,0001	7,591 (3,143; 18,333) <0,0001
Hämoglobin													
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	10	1	10,0	n. e.	15	4	26,7	n. e.	0,306 (0,029; 3,242) 0,3252	0,375 (0,049; 2,884) 0,6146	-0,1667 (-0,4576; 0,1243) 0,2616	0,370 (0,041; 3,338) 0,3755
	> 3,5 mg/L	53	19	35,8	47,1	49	2	4,1	n. e.	n. b. (0,2865; 60,168) 0,0009	8,783 (2,157; 35,770) 5,475*10 ⁻⁵	0,3177 (0,1772; 0,4582) <0,0001	4,325 (0,990; 18,890) 0,0515

Subpopulation doppelt refraktär

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Endpunkt Subgruppe	Jegliche Verbesserung	Hämoglobin	Thrombozyten	ANC
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2676	0,3438	0,3335	0,9550
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,6111	0,5418	0,8582	0,9955
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,1294	0,6670	0,9998	0,9997
Region (USA vs. Australien vs. Europa)	0,2805	0,0836	0,5361	0,9937
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,3508	0,7817	0,9774	0,9945
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,6358	0,9947	0,8524	0,9945
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,8785	0,9957	0,3151	0,9948
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,7756	0,9938	0,0561	0,9960
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,5395	0,9870	0,7804	0,9955
del17p (ja vs. nein)	0,3189	0,9954	0,7849	0,9960
del11q (ja vs. nein)	0,6160	0,9938	0,9926	0,9952
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,3132	0,9939	0,6649	0,9958

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Ethnizität

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität für den Endpunkt jegliche Verbesserung (p = 0,1294) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) beim Endpunkt Thrombozyten (p = 0,0561) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation doppelt refraktär													
jegliche Verbesserung													
PCYC-1112-CA	Ethnizität												
	weiß	26	17	65,4	3,571	22	7	31,8	n. e.	4,046 (1,210; 13,533) 0,0233	2,055 (1,049; 4,026) 0,0415	0,3357 (0,0686; 0,6027) 0,0138	2,604 (1,045; 6,486) 0,0398
	nicht-weiß	8	1	12,5	n. e.	3	1	33,3	34,714	0,286 (0,012; 6,914) 0,4409	0,375 (0,033; 4,275) 1,0000	-0,2083 (-0,7889; 0,3722) 0,4819	0,289 (0,018; 4,648) 0,3809
Thrombozyten													
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	16	5	31,3	n. e.	7	3	42,9	n. e.	0,606 (0,097; 3,788) 0,5922	0,729 (0,237; 2,240) 0,6570	-0,1161 (-0,5473; 0,3152) 0,5978	0,552 (0,128; 2,372) 0,4244
	≥ 5 cm	18	7	38,9	n. e.	18	1	5,6	n. e.	n. e. (1,165; 100,43) 0,0362	7,000 (0,956; 51,251) 0,0408	0,3333 (0,0845; 0,5822) 0,0087	7,351 (0,896; 60,341) 0,0633

Lebensqualität**FACIT-Fatigue MCID-Verbesserung**

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (4 Punkte) FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	FACIT-Fatigue		
	Gesamt-population	Subpopulation del17p	Subpopulation doppelt refraktär
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3730	0,1588	0,9497
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,9462	0,6112	0,2480
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,3181	0,1198	0,8288
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,4354	0,1162	0,1315
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,1713	0,1251	0,9529
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,1876	0,5972	0,2536
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,5466	0,5862	0,5396
Tumormasse (Bulky Disease) (ja vs. nein) ^b	0,9487	0,8707	0,9185
Vorthérapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,5299	0,1555	0,6986
del17p (ja vs. nein)	0,6317	k. A.	0,6255
del11q (ja vs. nein)	0,0119	0,0721	0,5008
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,3701	0,5518	0,9071
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,8871	0,7942	k. A.

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p -Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Alter beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,1588$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,1198$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Region beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,1162$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Region beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,1315$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei Screening beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,1713$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei Screening beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,1251$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,1876$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,1555$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,0119$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach del11q beim Endpunkt FACIT-Fatigue ($p = 0,0721$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (4 Punkte) mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
FACIT-Fatigue													
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	45	52,3	12	83	25	30,1	n. e.	2,546 (1,354; 4,788) 0,0037	1,737 (1,182; 2,553) 0,0048	0,222 (0,0775; 0,3666) 0,0026	1,539 (0,898; 2,639) 0,1167
	III-IV	109	58	53,2	8,0	113	50	44,2	8,0	1,433 (0,845; 2,431) 0,1822	1,203 (0,916; 1,578) 0,2267	0,090 (-0,0414; 0,2206) 0,1799	1,179 (0,764; 1,821) 0,4575
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	79	39	49,4	12	80	22	27,5	n. e.	2,570 (1,329; 4,972) 0,0050	1,795 (1,179; 2,732) 0,0056	0,219 (0,0713; 0,3661) 0,0036	1,828 (1,036; 3,226) 0,0375
	1	116	64	55,2	8,0	116	53	45,7	8,0	1,463 (0,872; 2,454) 0,1492	1,208 (0,933; 1,562) 0,1890	0,095 (-0,0333; 0,2229) 0,1468	1,038 (0,682; 1,579) 0,8616

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Subpopulation del17p													
FACIT-Fatigue													
PCYC-1112-CA	Alter												
	< 65 Jahre	24	14	58,3	10	27	7	25,9	n. e.	4,000 (1,225; 13,056); 0,0216	2,250 (1,093; 4,630); 0,0249	0,324 (0,0667; 0,5814); 0,0136	2,773 (0,973; 7,901); 0,0562
	≥ 65 Jahre	39	21	53,8	10	37	17	45,9	8,0	1,373 (0,557; 3,384); 0,4916	1,172 (0,744; 1,846); 0,6466	0,079 (-0,1452; 0,3032); 0,4898	0,507 (0,233; 1,102); 0,0864
	Ethnizität												
	weiß	56	32	57,1	12	56	19	33,9	8,0	2,596 (1,207; 5,583); 0,0146	1,684 (1,095; 2,589); 0,0224	0,232 (0,0528; 0,4115); 0,0112	1,062 (0,550; 2,050); 0,8579
	nicht weiß	7	3	42,9	8,0	8	5	62,5	8,0	0,450 (0,057; 3,570); 0,4499	0,686 (0,250; 1,882); 0,6193	-0,196 (-0,6934; 0,3005); 0,4385	0,598 (0,079; 4,518); 0,6184

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	Region												
	USA/ Australien	25	16	64,0	4,0	26	16	61,5	4,0	1,111 (0,357; 3,461); 0,8558	1,040 (0,681; 1,587); 1,0000	0,025 (-0,2407; 0,2899); 0,8557	0,590 (0,220; 1,577); 0,2925
	Europa	38	19	50,0	12	38	8	21,1	20	3,750 (1,371; 10,258); 0,0100	2,375 (1,188; 4,749); 0,0158	0,289 (0,0844; 0,4946); 0,0057	1,842 (0,762; 4,454); 0,1749
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	12	57,1	12	23	5	21,7	8,0	4,800 (1,289; 17,875); 0,0194	2,629 (1,113; 6,208); 0,0291	0,354 (0,0835; 0,6246); 0,0103	1,053 (0,324; 3,418); 0,9317
	III-IV	42	23	54,8	8,0	41	19	46,3	8,0	1,402 (0,591; 3,325); 0,4435	1,182 (0,769; 1,815); 0,5130	0,084 (-0,1302; 0,2986); 0,4414	1,041 (0,510; 2,126); 0,9111
	Vortherapiemit Alemtuzumab												
	ja	19	12	63,2	12	13	3	23,1	n. e.	5,714 (1,163; 28,069); 0,0319	2,737 (0,958; 7,823); 0,0359	0,401 (0,0854; 0,7162); 0,0128	2,559 (0,652; 10,047); 0,1780
	nein	44	23	52,3	8,0	51	21	41,2	8,0	1,565 (0,694; 3,528); 0,2805	1,269 (0,823; 1,957); 0,3081	0,111 (-0,0891; 0,3110); 0,2770	0,793 (0,395; 1,592); 0,5141

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	13	8	61,5	6,0	14	2	14,3	n. e.	9,598 (1,482; 62,141); 0,0176	4,308 (1,113; 16,669); 0,0183	0,473 (0,1508; 0,7943); 0,0040	2,405 (0,444; 13,032); 0,3086
	nein	50	27	54,0	12	50	22	44,0	8,0	1,494 (0,679; 3,286); 0,3180	1,227 (0,819; 1,838); 0,4238	0,100 (-0,0950; 0,2950); 0,3148	0,823 (0,425; 1,593); 0,5633
Subpopulation doppelt refraktär													
PCYC- 1112-CA	Region												
	USA/ Australien	20	14	70,0	5,0	16	5	31,3	11	5,133 (1,234; 21,355); 0,0245	2,240 (1,025; 4,893); 0,0425	0,388 (0,0843; 0,6907); 0,0122	1,526 (0,464; 5,109); 0,4869
	Europa	14	6	42,9	12	9	4	44,4	16	0,937 (0,173; 5,070); 0,9402	0,964 (0,374; 2,489); 1,0000	-0,016 (-0,4313; 0,3996); 0,9403	0,740 (0,189; 2,898); 0,6651

Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (4 Punkte) mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtpopulation													
FACIT-Fatigue													
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	63	38	60,3	8,0	59	16	27,1	n. e.	4,085 (1,902; 8,773) 0,0003	2,224 (1,399; 3,537) 2,664E-04	0,332 (0,1663; 0,4977) <0,0001	2,391 (1,251; 4,572) 0,0084
	nein	132	65	49,2	12	137	59	43,1	12	1,283 (0,793; 2,074) 0,3100	1,143 (0,883; 1,481) 0,3295	0,062 (-0,0572; 0,1807) 0,3088	0,989 (0,665; 1,470) 0,9555

FACIT-Fatigue, MCID-Verschlechterung

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (4 Punkte) FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	FACIT-Fatigue		
	Gesamtpopulation	Subpopulation del17p	Subpopulation doppelt refraktär
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,0024	0,3228	0,1649
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,6070	0,1557	0,9375
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2383	0,9766	k. A.
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,3952	0,4674	0,7828
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,1238	0,0767	0,9277
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,3503	0,1404	0,2512
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1620	0,3679	0,9999
Tumormasse (Bulky Disease) (ja vs. nein) ^b	0,8725	0,6233	0,1969
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,2590	0,3388	0,5961
del17p (ja vs. nein)	0,7453	k. A.	0,6165
del11q (ja vs. nein)	0,4575	0,4597	0,4466
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,2624	0,8658	0,5430
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,5138	0,3369	k. A.

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Alter beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,0024) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Alter beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,1649) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,1557) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei Screening beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,1238) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei Screening beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,0767) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

In der Subpopulation del17p zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,1404) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

In der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,1620) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

In der Subpopulation doppelt refraktär zeigte sich für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,1969) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (4 Punkte) mit Hinweis auf Effekmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Gesamtpopulation													
FACIT-Fatigue													
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	36	41,9	36	83	22	26,5	n. e.	1,996 (1,043; 3,820) 0,0368	1,579 (1,021; 2,443) 0,0514	0,154 (0,0125; 0,2946) 0,0328	1,132 (0,632 , 2,027) 0,6765
	III-IV	109	31	28,4	n. e.	113	32	28,3	n. e.	1,006 (0,561; 1,803) 0,9839	1,004 (0,661; 1,525) 1,0000	0,001 (-0,1174; 0,1198) 0,9839	0,798 (0,470 1,358) 0,4058
	Anzahl Vortherapien												
	< 3	92	28	30,4	60	106	32	30,2	n. e.	1,012 (0,551; 1,858) 0,9700	1,008 (0,660; 1,540) 1,0000	0,002 (-0,1259; 0,1308) 0,9700	0,830 (0,480; 1,434) 0,5037
	≥ 3	103	39	37,9	48	90	22	24,4	n. e.	1,883 (1,009; 3,516) 0,0468	1,549 (0,998; 2,404) 0,0622	0,134 (0,0051; 0,2633) 0,0416	1,082 (0,631; 1,913) 0,7851

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Subpopulation del17p													
FACIT-Fatigue													
PCYC-1112-CA	Geschlecht												
	männlich	38	12	31,6	n. e.	41	8	19,5	n. e.	1,904 (0,679; 5,342); 0,2213	1,618 (0,743; 3,524); 0,3012	0,121 (-0,0705; 0,3119); 0,2161	1,213 (0,468; 3,141); 0,6914
	weiblich	25	3	12,0	n. e.	23	5	21,7	n. e.	0,491 (0,103; 2,339); 0,3717	0,552 (0,148; 2,055); 0,4538	-0,097 (-0,3087; 0,1139); 0,3663	0,311 (0,058; 1,664); 0,1723
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	5	23,8	n. e.	23	1	4,3	n. e.	6,875 (0,731; 64,678); 0,0918	5,476 (0,695; 43,135); 0,0883	0,195 (-0,0057; 0,3949); 0,0569	2,724 (0,278; 26,688); 0,3895
	III-IV	42	10	23,8	n. e.	41	12	29,3	24	0,755 (0,284; 2,009); 0,5737	0,813 (0,396; 1,672); 0,6252	-0,055 (-0,2443; 0,1351); 0,5728	0,721 (0,296; 1,758); 0,4724

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
PCYC-1112-CA	ECOG Performance-Status zur Baseline												
	0	21	9	42,9	26	27	6	22,2	24	2,625 (0,750; 9,190); 0,1312	1,929 (0,815; 4,564); 0,2089	0,206 (-0,0571; 0,4698); 0,1247	1,237 (0,401; 3,815); 0,7111
	1	42	6	14,3	n. e.	37	7	18,9	n. e.	0,714 (0,217; 2,355); 0,5805	0,755 (0,279; 2,046); 0,7624	-0,046 (-0,2110; 0,1184); 0,5814	0,619 (0,196; 1,950); 0,4123
Subpopulation doppelt refraktär													
FACIT-Fatigue													
PCYC-1112-CA	Alter												
	< 65 Jahre	15	4	26,7	48	13	3	23,1	n. e.	1,212 (0,216; 6,800); 0,8269	1,156 (0,315; 4,239); 1,0000	0,036 (-0,2843; 0,3561); 0,8261	0,414 (0,079; 2,162); 0,2959
	≥ 65 Jahre	19	13	68,4	8,0	12	3	25,0	20	6,500 (1,279; 33,034); 0,0240	2,737 (0,981; 7,639); 0,0290	0,434 (0,1122; 0,7562); 0,0082	2,035 (0,519; 7,982); 0,3082

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	16	10	62,5	12	7	1	14,3	n. e.	10,000 (0,957; 104,49); 0,0544	4,375 (0,685; 27,931); 0,0686	0,482 (0,1308; 0,8335); 0,0072	3,445 (0,409; 29,020); 0,2553
	≥ 5 cm	18	7	38,9	48	18	5	27,8	8,0	1,655 (0,408; 6,714); 0,4811	1,400 (0,545; 3,597); 0,7247	0,111 (-0,1947; 0,4169); 0,4764	0,722 (0,187; 2,779); 0,6355

Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (4 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		An- zahl	%	Median				
Gesamtpopulation													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	16	20,8	n. e.	75	24	32,0	24	0,557 (0,268; 1,161) 0,1185	0,649 (0,376; 1,122) 0,1415	-0,112 (-0,2513; 0,0269] 0,1140	0,413 (0,208; 0,821) 0,0116
	≥ 65 Jahre	118	51	43,2	16	121	30	24,8	n. e.	2,309 (1,332; 4,004) 0,0029	1,743 (1,201; 2,531) 0,0028	0,184 (0,0663; 0,3022) 0,0022	1,483 (0,907; 2,423) 0,1163

FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analysen)

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Interaktionstests für FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, Subpopulation del17p und Subpopulation doppelt refraktär, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	FACIT-Fatigue		
	Gesamtpopulation	Subpopulation del17p	Subpopulation doppelt refraktär
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,0129	0,5232	0,1085
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4226	0,0238	0,7444
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,3316	0,4397	0,3561
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,2701	0,2613	0,8910
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,8748	0,0363	0,5861
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,8580	0,1874	0,7998
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,7845	0,8692	k. A.
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,8626	0,1352	0,0907
Tumormasse (Bulky Disease) (ja vs. nein)	0,4130	0,8774	0,0255
Vorthérapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,8119	0,6224	0,7744
del17p (ja vs. nein)	0,9739	k. A.	0,5108
del11q (ja vs. nein)	0,5128	0,9177	0,6733

Endpunkt Subgruppe	FACIT-Fatigue		
	Gesamtpopulation	Subpopulation del17p	Subpopulation doppelt refraktär
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,6065	0,5658	0,9931

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Gesamtpopulation, der Subpopulation del17p und der Subpopulationen doppelt refraktär, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue bei der Gesamtpopulation ($p = 0,0129$) ein Beleg und bei der Subpopulation doppelt refraktär ($p = 0,1085$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue bei der Subpopulation del17p ($p = 0,0238$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue bei der Subpopulation del17p ($p = 0,0363$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status zur *Baseline* zeigte sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue bei der Subpopulation del17p ($p = 0,1874$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue bei der Subpopulation del17p ($p = 0,1352$) und bei der Subpopulation doppelt refraktär ($p = 0,0907$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue bei der Subpopulation doppelt refraktär ($p = 0,0255$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
Subpopulation del17p									
FACIT-Fatigue									
PCYC-1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status zur <i>Baseline</i>								
	0	21	19 38,684 10,775	3,826 1,611	27	20 35,050 12,111	0,504 1,770	3,322 (-1,555; 8,199) 0,1752	0,446 (-0,190; 1,082)
	1	42	34 33,676 10,775	5,484 1,147	37	31 36,194 11,350	7,303 1,415	-1,819 (-5,346; 1,709) 0,3057	-0,251 (-0,739; 0,238)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	27	23 35,348 11,396	3,151 1,391	36	29 34,552 11,125	3,436 1,504	-0,284 (-4,474; 3,905) 0,8918	-0,038 (-0,585; 0,509)
	≥ 3	36	30 35,567 9,122	5,571 1,312	28	22 37,318	5,719 1,726	-0,148 (-4,466; 4,170) 0,9450	-0,020 (-0,570; 0,530)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Subpopulation doppelt refraktär									
FACIT-Fatigue									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	15	13 42,538 7,688	9,427 2,620	13	8 36,000 11,058	7,734 3,130	1,692 (-4,210; 7,594) 0,5544	0,185 (-0,698; 1,067)
	≥ 65 Jahre	19	17 35,176 11,293	2,094 1,386	12	8 40,875 8,236	4,609 2,377	-2,515 (-8,165; 3,135) 0,3669	-0,421 (-1,270; 0,428)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 34,333 9,933	4,721 4,627	2	2 43,500 0,707	15,817 7,468	-11,10 (-31,43; 9,238) 0,1882	-0,972 (-2,664; 0,720)
	≥ 3	28	24 38,625 10,729	4,514 1,202	23	14 37,714 10,254	3,584 1,827	0,930 (-3,253; 5,112) 0,6551	0,150 (-0,510; 0,810)
a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode.									
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.									
c: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur <i>Baseline</i> , welche mindestens einen <i>Post-Baseline</i> -Wert hatten.									

Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur Baseli- ne ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur Baseli- ne ^a (LS Mean, SE)		
Gesamtpopulation									
FACIT Fatigue									
PCYC-1112-CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 40,123 11,013	5,082 0,819	75	62 39,097 9,361	2,984 0,848	2,098 (-0,074; 4,270) 0,0582	0,317 (-0,034; 0,667)
	≥ 65 Jahre	118	103 36,165 11,022	2,440 0,696	121	95 36,379 11,086	2,947 0,816	-0,507 (-2,482; 1,469) 0,6135	-0,068 (-0,346; 0,211)
Subpopulation del17p									
FACIT Fatigue									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	38	32 35,375 10,009	1,967 1,123	41	31 34,419 12,524	2,416 1,331	-0,449 (-3,881; 2,984) 0,744	-0,065 (-0,559; 0,429)
	weiblich	25	21 35,619 10,404	9,538 1,675	23	20 37,800 9,796	7,205 1,930	2,333 (-2,982; 7,647) 0,3787	0,288 (-0,328; 0,903)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-II	21	17 37,882 11,330	3,912 1,443	23	16 37,688 13,984	4,069 2,358	-0,158 (-6,281; 5,966) 0,9581	-0,020 (-0,703; 0,662)
	III-IV	42	36 34,333 9,369	5,908 1,158	41	35 34,857 10,356	3,771 1,259	2,137 (-1,227; 5,500) 0,2090	0,298 (-0,170; 0,766)
Subpopulation doppelt refraktär									
FACIT Fatigue									
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 39,500 12,642	1,512 2,084	7	5 45,400 3,286	14,881 4,436	-13,37 (-23,46; -3,279) 0,0129	-1,626 (-2,784; -0,468)
	≥ 5 cm	18	16 37,375 8,318	6,208 1,139	18	11 35,273 10,150	3,760 1,547	2,448 (-1,137; 6,033) 0,1729	0,515 (-0,266; 1,296)
a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode.									
b: Dargestellt anhand von Hedges' g.									
c: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur <i>Baseline</i> , welche mindestens einen <i>Post-Baseline</i> -Wert hatten.									

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen MCID-VerbesserungGesamtpopulation

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Be- finden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5934	0,2058	0,3302	0,9379	0,7996	0,8985
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5085	0,7786	0,0331	0,1339	0,4483	0,5368
Ethnizität (weiß nicht weiß)	0,1491	0,3355	0,2998	0,4567	0,1355	0,2379
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,1611	0,1488	0,1706	0,2470	0,2344	0,0363
RAI-Stadium bei Scree- ning (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,7873	0,3030	0,3633	0,1691	0,2589	0,0674
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,0667	0,9680	0,5231	0,4407	0,2475	0,4445
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,2771	0,4911	0,8509	0,7159	0,1862	0,1130
Tumormasse (Bulky Dis- ease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,6622	0,6908	0,9667	0,6514	0,7360	0,7711
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,4295	0,2184	0,6863	0,8422	0,9527	0,4499
Vortherapie mit Alemtu- zumab (ja vs. nein)	0,2615	0,1991	0,4995	0,1110	0,8539	0,0735
del17p (ja vs. nein)	0,9438	0,8635	0,7650	0,8113	0,5348	0,5559
del11q (ja vs. nein)	0,0022	0,0012	0,0962	0,0008	0,7661	0,0009
β_2-Mikroglobulin zur Ba- seline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,5805	0,1547	0,4216	0,4501	0,8381	0,6044

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Physische Funktion (p=0,1339) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Emotionales Befinden (p=0,0331) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p=0,1491) und Kognitive Funktion (p=0,1355) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p=0,1611), Rollenfunktion (p=0,1488) und Emotionales Befinden (p=0,1706) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Soziale Funktion (p=0,0363) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Physische Funktion (p=0,1691) und Soziale Funktion (p=0,0674) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p=0,0667) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei den Endpunkten Kognitive Funktion (p=0,1862) und Soziale Funktion (p=0,1130) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei den Endpunkten Rollenfunktion (p=0,1991), Physische Funktion (p=0,1110) und Soziale Funktion (p=0,0735) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Emotionales Befinden ($p=0,0962$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte Allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,0022$), Rollenfunktion ($p=0,012$), Physische Funktion ($p=0,008$) und Soziale Funktion ($p=0,0009$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion ($p=0,1547$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktions-skalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
PCYC- 1112-CA	Ethnizität												
	weiß	174	83	47,7	16	177	67	37,9	16	1,497 (0,979; 2,291) 0,0627	1,260 (0,987; 1,609) 0,0673	0,098 (-0,0045; 0,2015) 0,0610	1,100 (0,773; 1,566) 0,5973
	nicht weiß	21	7	33,3	n. e.	19	9	47,4	8,0	0,556 (0,155; 1,995) 0,3675	0,704 (0,326; 1,517) 0,5197	-0,140 (-0,4421; 0,1614) 0,3620	0,548 (0,185; 1,625) 0,2785
	Region												
	USA/ Australien	96	50	52,1	8,0	96	36	37,5	16	1,812 (1,019; 3,221) 0,0430	1,389 (1,007; 1,916) 0,0589	0,146 (0,0067; 0,2850) 0,0400	1,305 (0,807; 2,112) 0,2774
	Europa	99	40	40,4	20	100	40	40,0	16	1,017 (0,577; 1,792) 0,9537	1,010 (0,720; 1,418) 1,0000	0,004 (-0,1322; 0,1403) 0,9537	0,815 (0,507; 1,312) 0,4005

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	79	37	46,8	16	80	23	28,8	n. e.	2,183 (1,133; 4,205) 0,0196	1,629 (1,073; 2,473) 0,0223	0,181 (0,0327; 0,3290) 0,0167	1,636 (0,928; 2,885) 0,0886
	1	116	53	45,7	16	116	53	45,7	8,0	1,000 (0,597; 1,676) 1,0000	1,000 (0,755; 1,324) 1,0000	0,000 (-0,1282; 0,1282) 1,0000)	0,738 (0,483; 1,126) 0,1589
Rollenfunktion													
PCYC-1112-CA	Region												
	USA/ Australien	96	38	39,6	48	96	31	32,3	n. e.	1,374 (0,760; 2,483) 0,2930	1,226 (0,838; 1,794) 0,3669	0,073 (-0,0624; 0,2083) 0,2910	1,005 (0,589; 1,715) 0,9865
	Europa	99	31	31,3	n. e.	100	38	38,0	16	0,744 (0,414; 1,337) 0,3223	0,824 (0,561; 1,210) 0,3722	-0,067 (-0,1988; 0,0650) 0,3204	0,594 (0,358; 0,987) 0,0445

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	Ja	40	21	52,5	12	33	13	39,4	12	1,700 (0,668; 4,328) 0,2654	1,333 (0,796; 2,232) 0,3468	0,131 (-0,0964; 0,3585) 0,2588	0,869 (0,404; 1,869) 0,7193
	Nein	155	48	31,0	n. e.	163	56	34,4	20	0,857 (0,536; 1,317) 0,5199	0,901 (0,657; 1,237) 0,5511	-0,034 (-0,1369; 0,0691) 0,5192	0,720 (0,473; 1,097) 0,1260
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5	30	7	23,3	n. e.	28	11	39,3	24	0,470 (0,151; 1,465) 0,1932	0,594 (0,268; 1,316) 0,2584	-0,160 (-0,3954; 0,0763) 0,1850	0,492 (0,180; 1,346) 0,1670
	> 3,5	165	62	37,6	48	168	58	34,5	16	1,142 (0,730; 1,786 0,5620	1,088 (0,817; 1,449) 0,5704	0,031 (-0,0726; 0,1336) 0,5618	0,838 (0,567; 1,238) 0,3751

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Emotionales Befinden													
PCYC- 1112-CA	Region												
	USA/ Australien	96	38	39,6	60	96	26	27,1	n. e.	1,764 (0,960; 3,240) 0,0674	1,462 (0,969; 2,204) 0,0918	0,125 (-0,0072; 0,2572) 0,0638	1,207 (0,701; 2,080) 0,4974
	Europa	99	29	29,3	n. e.	100	30	30,0	24	0,967 (0,526; 1,776) 0,9131	0,976 (0,636; 1,498) 1,0000	-0,007 (-0,1340; 0,1198) 0,9130	0,777 (0,451; 1,337) 0,3623
	del11q												
	ja	63	26	41,3	36	59	14	23,7	n. e.	2,259 (1,033; 4,937) 0,0411	1,739 (1,009; 2,997) 0,0534	0,175 (0,0124; 0,3384) 0,0349	1,288 (0,640; 2,594) 0,4778
	nein	132	41	31,1	60	137	42	30,7	36	1,019 (0,607; 1,710) 0,9429	1,013 (0,708; 1,449) 1,0000	0,004 (-0,1064; 0,1145) 0,9429	0,849 (0,535; 1,350) 0,4899

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Physische Funktion													
PCYC- 1112-CA	Geschlecht												
	männlich	129	41	31,8	n. e.	137	29	21,2	n. e.	1,735 (0,998; 3,015) 0,0507	1,501 (0,996; 2,263) 0,0525	0,106 (0,0006; 0,2117) 0,0487	1,373 (0,834; 2,261) 0,2128
	weiblich	66	28	42,4	16	59	27	45,8	16	0,873 (0,430; 1,772) 0,7074	0,927 (0,624; 1,376) 0,7219	-0,033 (-0,2077; 0,1409) 0,7073	0,815 (0,453; 1,466) 0,4947
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	27	31,4	n. e.	83	15	18,1	n. e.	2,075 (1,009; 4,267) 0,0473	1,737 (0,998; 3,024) 0,0515	0,133 (0,0049; 0,2616) 0,0419	1,515 (0,783; 2,931) 0,2171
	III-IV	109	42	38,5	16	113	41	36,3	16	1,101 (0,639; 1,896) 0,7292	1,062 (0,756; 1,493) 0,7820	0,022 (-0,1048; 0,1498) 0,7292	1,027 (0,645; 1,636) 0,9098

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	19	47,5	12	33	8	24,2	n. e.	2,827 (1,030; 7,758) 0,0436	1,959 (0,987; 3,889) 0,0528	0,233 (0,0197; 0,4455) 0,0323	1,670 (0,689; 4,049) 0,2565
	nein	155	50	32,2	n. e.	163	48	29,4	36	1,141 (0,709; 1,837) 0,5876	1,095 (0,788; 1,523) 0,6278	0,028 (-0,0734; 0,1297) 0,5875	1,010 (0,664; 1,537) 0,9629
Kognitive Funktion													
PCYC-1112-CA	Ethnizität												
	weiß	174	58	33,3	n. e.	177	33	18,6	n. e.	2,182 (1,333; 3,570) 0,0019	1,788 (1,232; 2,595) 0,0022	0,147 (0,0563; 0,2374) 0,0015	1,668 (1,062; 2,620) 0,0264
	nicht weiß	21	4	19,0	n. e.	19	5	26,3	n. e.	0,659 (0,148; 2,932) 0,5838	0,724 (0,227; 2,307) 0,7116	-0,073 (-0,3323; 0,1870) 0,5832	0,606 (0,151; 2,440) 0,4813

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	Anzahl Vorthérapien												
	< 3	92	26	28,3	n. e.	106	23	21,7	n. e.	1,422 (0,744; 2,716) 0,2869	1,302 (0,801; 2,119) 0,3236	0,066 (-0,0553; 0,1866) 0,2875	1,220 (0,672; 2,216) 0,5141
	≥ 3	103	36	35,0	n. e.	90	15	16,7	n. e.	2,687 (1,352; 5,338) 0,0048	2,097 (1,232; 3,569) 0,0052	0,183 (0,0628; 0,3029) 0,0028	1,827 (0,970; 3,440) 0,0621
Soziale Funktion													
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	38	44,2	20	83	21	25,3	n. e.	2,337 (1,217; 4,489) 0,0108	1,746 (1,125; 2,710) 0,0151	0,189 (0,0483; 0,3294) 0,0085	1,557 (0,875; 2,770) 0,1320
	III-IV	109	44	40,4	16	113	44	38,9	16	1,062 (0,620; 1,818) 0,8277	1,037 (0,749; 1,434) 0,8911	0,014 (-0,1144; 0,1430) 0,8277	0,958 (0,602; 1,524) 0,8560

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	Anzahl Vorthérapien												
	< 3	92	35	38,0	24	106	39	36,8	24	1,055 (0,592; 1,879) 0,8559	1,034 (0,721; 1,483) 0,8837	0,013 (-0,1227; 0,1477) 0,8560	0,983 (0,595; 1,622) 0,9450
	≥ 3	103	47	45,6	12	90	26	28,9	24	2,066 (1,135; 3,758) 0,0175	1,580 (1,073; 2,325) 0,0180	0,167 (0,0332; 0,3017) 0,0145	1,295 (0,765; 2,191) 0,3352
	Vorthérapie mit Alemtuzumab												
	Ja	40	22	55,0	12	33	9	27,3	n. e.	3,259 (1,214; 8,748) 0,0190	2,017 (1,081; 3,763) 0,0197	0,277 (0,0608; 0,4937) 0,0121	1,871 (0,814; 4,301) 0,1404
	Nein	155	60	38,7	20	163	56	34,4	20	1,207 (0,764; 1,906) 0,4203	1,127 (0,843; 1,506) 0,4845	0,044 (-0,0623; 0,1493) 0,4199	1,012 (0,675; 1,516) 0,9553

Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	63	35	55,6	8,0	59	15	25,4	n. e.	3,667 (1,701; 7,906) 0,0009	2,185 (1,339; 3,566) 0,0009	0,301 (0,1358; 0,4668) 0,0004	2,081 (1,082; 4,004) 0,0281
	nein	132	55	41,7	16	137	61	44,5	12	0,890 (0,549; 1,442) 0,6360	0,936 (0,711; 1,232) 0,7120	-0,029 (-0,1469; 0,0897) 0,6358	0,759 (0,508; 1,135) 0,1793
Rollenfunktion													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	63	31	49,2	12	59	15	25,4	n. e.	2,842 (1,320; 6,115) 0,0076	1,935 (1,169; 3,204) 0,0088	0,238 (0,0717; 0,4039) 0,0050	1,788 (0,917; 3,487) 0,0882
	nein	132	38	28,8	n. e.	137	54	39,4	16	0,621 (0,373; 1,034) 0,0671	0,730 (0,520; 1,025) 0,0728	-0,106 (-0,2188; 0,0062) 0,0641	0,519 (0,331; 0,813) 0,0042

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Emotionales Befinden													
PCYC-1112-CA	Geschlecht												
	männlich	129	33	25,6	n. e.	137	38	27,7	n. e.	0,896 (0,520; 1,543) 0,6912	0,922 (0,618; 1,375) 0,7817	-0,022 (-0,1278; 0,0847) 0,6909	0,646 (0,393; 1,062) 0,0850
	weiblich	66	34	51,5	12	59	18	30,5	36	2,420 (1,160; 5,046) 0,0184	1,689 (1,076; 2,650) 0,0193	0,210 (0,0417; 0,3784) 0,0145	2,002 (1,070; 3,744) 0,0298
Physische Funktion													
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	63	30	47,6	12	59	10	16,9	n. e.	4,454 (1,921; 10,327) 0,0005	2,810 (1,509; 5,230) 0,0004	0,307 (0,1506; 0,4628) 0,0001	2,763 (1,304; 5,857) 0,0080
	nein	132	39	29,5	n. e.	137	46	33,6	36	0,830 (0,496; 1,389) 0,4773	0,880 (0,618; 1,253) 0,5133	-0,040 (-0,1513; 0,0706) 0,4764	0,786 (0,499; 1,237) 0,2978

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
PCYC- 1112-CA	Region												
	USA/ Australien	96	52	54,2	8,0	96	33	34,4	20	2,256 (1,261; 4,037) 0,0061	1,576 (1,131; 2,196) 0,0087	0,198 (0,0602; 0,3356) 0,0048	1,586 (0,966; 2,606) 0,0685
	Europa	99	30	30,3	n. e.	100	32	32,0	24	0,924 (0,507; 1,684) 0,7961	0,947 (0,626; 1,432) 0,8786	-0,017 (-0,1456; 0,1117) 0,7960	0,773 (0,455; 1,314) 0,3418
	del11q												
	ja	63	35	55,6	8,0	59	13	22,0	n. e.	4,423 (2,005; 9,757) 0,0002	2,521 (1,487; 4,277) 0,0002	0,335 (0,1732; 0,4972) ≤ 0,0001	2,464 (1,237; 4,909) 0,0103
	nein	132	47	35,6	n. e.	137	52	38,0	20	0,904 (0,550; 1,484) 0,6895	0,938 (0,685; 1,284) 0,7061	-0,024 (-0,1387; 0,0917) 0,6893	0,811 (0,526; 1,251) 0,3432

Subpopulation del17p

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,6043	0,5583	0,4232	0,7962	0,8714	0,7510
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,9071	0,8409	0,8977	0,1029	0,7416	0,6214
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,0340	0,3931	0,0388	0,2167	0,0732	0,3345
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,3957	0,6105	0,3014	0,4075	0,8248	0,9461
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,6080	0,4613	0,4684	0,1119	0,8352	0,0549
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,1371	0,1331	0,1158	0,8867	0,1154	0,6490
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,6904	0,5844	0,8715	0,9303	0,1497	0,2883
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,3539	0,7197	0,5645	0,7590	0,3048	0,5586
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,5619	0,8886	0,7941	0,9625	0,8038	0,4840
Vortherapie mit Alemtu- zumab (ja vs. nein)	0,7211	0,5761	0,4238	0,0364	0,4475	0,2025
del11q (ja vs. nein)	0,0065	0,0192	0,0704	0,0385	0,9998	0,0184
β_2-Mikroglobulin zur Base- line ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,9998	0,0700	0,4043	k. A.	0,1748	0,0267

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Physische Funktion (p=0,1029) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt Kognitive Funktion ($p=0,0732$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte Allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,0340$) und Emotionales Befinden ($p=0,0388$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Physische Funktion ($p=0,1119$) und Soziale Funktion ($p=0,0549$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,1371$), Rollenfunktion ($p=0,1331$), Emotionales Befinden ($p=0,1158$) und Kognitive Funktion ($p=0,1154$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich beim Endpunkt Kognitive Funktion ($p=0,1497$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit Alemtuzumab zeigte sich beim Endpunkt Physische Funktion ($p=0,0364$), ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Emotionales Befinden ($p=0,0704$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte Allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,0065$), Rollenfunktion ($p=0,0192$), Physische Funktion ($p=0,0385$) und Soziale Funktion ($p=0,0184$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten Rollenfunktion ($p=0,0700$) und Kognitive Funktion ($p=0,1748$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Soziale Funktion ($p=0,0267$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktions-skalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
PCYC-1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	21	12	57,1	8,0	27	9	33,3	24	2,667 (0,821; 8,659); 0,1027	1,714 (0,895; 3,282); 0,1441	0,238 (-0,0383; 0,5145); 0,0914	1,570 (0,592; 4,164); 0,3652
	1	42	19	45,2	12	37	18	48,6	8,0	0,872 (0,360; 2,115); 0,7619	0,930 (0,582; 1,487); 0,8234	-0,034 (-0,2545; 0,1863); 0,7617	0,491 (0,226; 1,066); 0,0721
Rollenfunktion													
PCYC-1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	21	4	19,0	n. e.	27	10	37,0	8,0	0,400 (0,105; 1,528); 0,1803	0,514 (0,187; 1,411); 0,2135	-0,180 (-0,4277; 0,0679); 0,1547	0,246 (0,071; 0,852); 0,0270
	1	42	18	42,9	12	37	13	35,1	8,0	1,385 (0,557; 3,442); 0,4836	1,220 (0,697; 2,135); 0,4997	0,077 (-0,1374; 0,2918); 0,4807	0,782 (0,351; 1,739); 0,5462

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	1	20,0	n. e.	5	4	80,0	4,0	0,063 (0,003; 1,386); 0,0795	0,250 (0,041; 1,523); 0,2063	-0,600 (-1,000; -0,1042); 0,0177	0,173 (0,010; 3,080); 0,2323
	> 3,5 mg/L	58	21	36,2	16	59	16	32,2	8,0	1,195 (0,556; 2,567); 0,6482	1,124 (0,679; 1,861); 0,6993	0,040 (-0,1318; 0,2118); 0,6478	0,607 (0,305; 1,209); 0,1558
Emotionales Befinden													
PCYC-1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	21	8	38,1	60	27	5	18,5	n. e.	2,708 (0,730; 10,045); 0,1364	2,057 (0,787; 5,377); 0,1923	0,196 (-0,0584; 0,4499); 0,1312	1,175 (0,355; 3,888); 0,7916
	1	42	12	28,6	n. e.	37	13	35,1	12	0,738 (0,285; 1,911); 0,5319	0,813 (0,425; 1,555); 0,6299	-0,066 (-0,2714; 0,1401); 0,5318	0,569 (0,244; 1,328); 0,1923

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	del11q												
	ja	13	5	38,5	n. e.	14	1	7,1	n. e.	8,125 (0,798; 82,731); 0,0768	5,385 (0,722; 40,185); 0,0768	0,313 (0,0163; 0,6101); 0,0387	2,537 (0,276; 23,331); 0,4109
	nein	50	15	30,0	60	50	17	34,0	20	0,832 (0,359; 1,930); 0,6683	0,882 (0,497; 1,565); 0,8305	-0,040 (-0,2227; 0,1427); 0,6678	0,597 (0,280; 1,277); 0,1838
Physische Funktion													
PCYC-1112-CA	Geschlecht												
	männlich	38	12	31,6	n. e.	41	7	17,1	n. e.	2,242 (0,774; 6,489); 0,1366	1,850 (0,814; 4,204); 0,1881	0,145 (-0,0423; 0,3324); 0,1292	1,423 (0,536; 3,781); 0,4789
	weiblich	25	10	40,0	16	23	12	52,2	8,0	0,611 (0,195; 1,919); 0,3990	0,767 (0,413; 1,424); 0,5627	-0,122 (-0,4020; 0,1585); 0,3946	0,498 (0,181; 1,370); 0,1770

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei Screening												
	0-II	21	6	28,6	n. e.	23	2	8,7	n. e.	4,200 (0,743; 23,735); 0,1044	3,286 (0,743; 14,535); 0,1255	0,199 (-0,0262; 0,4237); 0,0833	2,100 (0,399; 11,050); 0,3810
	III-IV	42	16	38,1	16	41	17	41,5	12	0,869 (0,360; 2,094); 0,7540	0,919 (0,541; 1,561); 0,8243	-0,034 (-0,2442; 0,1768); 0,7538	0,783 (0,374; 1,638); 0,5164
Kognitive Funktion													
PCYC-1112-CA	Ethnizität												
	weiß	56	20	35,7	20	56	8	14,3	n. e.	3,333 (1,319; 8,421); 0,0109	2,500 (1,203; 5,195); 0,0155	0,214 (0,0589; 0,3697); 0,0069	1,901 (0,804; 4,495); 0,1433
	nicht weiß	7	1	14,3	n. e.	8	3	37,5	16	0,278 (0,022; 3,577); 0,3259	0,381 (0,050; 2,881); 0,5692	-0,232 (-0,6561; 0,1918); 0,2832	0,651 (0,064; 6,648); 0,7169

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	21	6	28,6	48	27	1	3,7	n. e.	n. b. (1,141; 94,828); 0,0378	7,714 (1,004; 59,253); 0,0335	0,249 (0,0427; 0,4546); 0,0179	4,694 (0,540; 40,818); 0,1612
	1	42	15	35,7	16	37	10	27,0	20	1,500 (0,573; 3,294); 0,4086	1,321 (0,678; 2,575); 0,4722	0,087 (-0,1168; 0,2905); 0,4031	1,124 (0,472; 2,678); 0,7919
	Anzahl Vortherapien												
	< 3	27	6	22,2	48	36	7	19,4	n. e.	1,184 (0,347; 4,036); 0,7876	1,143 (0,433; 3,013); 1,0000	0,028 (-0,1755; 0,2310); 0,7888	0,833 (0,265; 2,618); 0,7543
	≥ 3	36	15	41,7	16	28	4	14,3	n. e.	4,285 (1,229; 14,939); 0,0224	2,917 (1,088; 7,820); 0,0266	0,274 (0,0671; 0,4805); 0,0094	2,554 (0,809; 8,068); 0,1100
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	1	20,0	n. e.	5	2	40,0	n. e.	0,375 (0,022; 6,348); 0,4968	0,500 (0,064; 3,906); 1,0000	-0,200 (-0,7544; 0,3544); 0,4795	0,873 (0,070; 10,889); 0,9160
	> 3,5 mg/L	58	20	34,5	20	59	9	15,3	n. e.	2,924 (1,198; 7,139); 0,0185	2,261 (1,125; 4,544); 0,0191	0,192 (0,0394; 0,3452); 0,0137	1,709 (0,746; 3,912); 0,2050

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	11	52,4	6,0	23	4	17,4	n. e.	5,225 (1,319; 20,705); 0,0186	3,012 (1,131; 8,022); 0,0250	0,350 (0,0860; 0,6138); 0,0093	2,848 (0,825; 9,830); 0,0977
	III-IV	42	18	42,9	12	41	17	41,5	8,0	1,059 (0,443; 2,531); 0,8977	1,034 (0,624; 1,711); 1,0000	0,014 (-0,1985; 0,2264); 0,8977	0,921 (0,438; 1,937); 0,8285

Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
PCYC- 1112-CA	Ethnizität												
	weiß	56	30	53,6	8,0	56	22	39,3	8,0	1,783 (0,842; 3,777); 0,1309	1,364 (0,908; 2,048); 0,1845	0,143 (-0,0400; 0,3257); 0,1256	0,899 (0,475; 1,700) 0,7429
	nicht weiß	7	1	14,3	n. e.	8	5	62,5	10	0,100 (0,008; 1,288); 0,0774	0,229 (0,034; 1,516); 0,1189	-0,482 (-0,9061; -0,0582); 0,0258	0,231 (0,024; 2,175) 0,2001
	del11q												
	ja	13	10	76,9	4,0	14	3	21,4	10	n. b. (1,990; 75,059); 0,0069	3,590 (1,261; 10,220); 0,0070	0,555 (0,2409; 0,8690); 0,0005	1,953 (0,430; 8,877) 0,3862
	nein	50	21	42,0	12	50	24	48,0	8,0	0,784 (0,356; 1,728); 0,5467	0,875 (0,566; 1,352); 0,6879	-0,060 (-0,2547; 0,1347); 0,5458	0,610 (0,312; 1,192) 0,1479

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Rollenfunktion													
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	13	6	46,2	8,0	14	1	7,1	n. e.	n. e. (1,108; 112,01); 0,0406	6,462 (0,894; 46,698); 0,0329	0,390 (0,0874; 0,6928); 0,0115	2,762 (0,288; 26,495); 0,3786
	nein	50	16	32,0	48	50	22	44,0	8,0	0,599 (0,265; 1,354); 0,2179	0,727 (0,436; 1,212); 0,3030	-0,120 (-0,3088; 0,0688); 0,2129	0,372 (0,177; 0,781) 0,0090
Emotionales Befinden													
PCYC- 1112-CA	Ethnizität												
	weiß	56	19	33,9	60	56	12	23,2	n. e.	1,698 (0,740; 3,900); 0,2116	1,462 (0,802; 2,664); 0,2956	0,107 (-0,0590; 0,2733); 0,2063	0,964 (0,454; 2,046) 0,9232
	nicht weiß	7	1	14,3	n. e.	8	5	62,4	6,0	0,100 (0,008; 1,288); 0,0774	0,229 (0,034; 1,516); 0,1189	-0,482 (-0,9061; -0,0582); 0,0258	0,187 (0,019; 1,802) 0,1468

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Physische Funktion													
PCYC- 1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	19	10	52,6	12	13	2	15,4	n. e.	6,110 (1,056; 35,346); 0,0433	3,421 (0,892; 13,122); 0,0619	0,372 (0,0744; 0,6706); 0,0143	3,216 (0,650; 15,911); 0,1521
	nein	44	12	27,3	n. e.	51	17	33,3	16	0,750 (0,310; 1,813); 0,5230	0,818 (0,440; 1,520); 0,6557	-0,061 (-0,2451; 0,1239); 0,5198	0,587 (0,268; 1,287) 0,1834
	del11q												
	ja	13	6	46,2	12	14	1	7,1	n. e.	n. b. (1,108; 112,01); 0,0406	6,462 (0,894; 46,698); 0,0329	0,290 (0,0874; 0,6928); 0,0115	3,563 (0,403; 31,468); 0,2529
	nein	50	16	32,0	16	50	18	36,0	16	0,837 (0,365; 1,916); 0,6730	0,889 (0,514; 1,537); 0,8330	-0,040 (-0,2255; 0,1455); 0,6726	0,723 (0,350; 1,492) 0,3801

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	13	8	61,5	8,0	14	1	7,1	n. e.	n. b. (2,043; 211,78); 0,0104	8,615 (1,242; 59,769); 0,0044	0,544 (0,2471; 0,8408); 0,0003	4,337 (0,498; 37,815); 0,1842
	nein	50	21	42,0	12	50	20	40,0	8,0	1,086 (0,489; 2,411); 0,8389	1,050 (0,656; 1,681); 1,0000	0,020 (-0,1728; 0,2128); 0,8389	1,020 (0,513; 2,027) 0,9558
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	1	20,0	n. e.	5	4	80,0	12	0,063 (0,003; 1,386); 0,0795	0,250 (0,041; 1,523); 0,2063	-0,600 (-1,0000; -0,1042); 0,0177	0,359 (0,038; 3,369) 0,3699
	> 3,5 mg/L	58	28	48,3	12	59	17	28,8	20	2,306 (1,075; 4,946); 0,0320	1,675 (1,035; 2,712); 0,0373	0,195 (0,0217; 0,3675); 0,0274	1,392 (0,711; 2,727) 0,3350

Subpopulation doppelt refraktär

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesundheits-status	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8300	0,4198	0,6306	0,2104	0,3032	0,3953
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,2803	0,8181	0,1503	0,4307	0,2773	0,3132
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,0761	0,6103	0,8820	k. A..	0,4404	0,8069
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,1634	0,0317	0,4071	0,8151	0,2611	0,0638
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,7628	0,4443	0,1979	0,5595	0,4266	0,1287
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9801	0,3653	0,3503	0,8279	0,1521	0,1206
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,9999	0,9999	0,9999	0,7950	0,9999	0,9999
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,8818	0,4088	0,9166	0,3877	0,3417	0,5660
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,2185	0,7644	0,5142	0,2773	0,8033	0,3070
del17p (ja vs. nein)	0,5923	0,2935	0,0909	0,3176	0,2576	0,4552
del11q (ja vs. nein)	0,5914	0,1067	0,8752	0,9999	0,9843	0,6967
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,9998	0,6267	0,9998	0,9030	0,7108	0,9998

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt emotionales Befinden (p=0,1503) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p=0,0761) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p=0,1634) und soziale Funktion (p=0,0638) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Rollenfunktion (p=0,0317) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt emotionales Befinden (p=0,1979) und soziale Funktion (p=0,1287) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt soziale Funktion (p=0,1206) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich beim Endpunkt emotionales Befinden (p=0,0909) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion (p=0,1067) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktions-skalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
PCYC- 1112-CA	Ethnizität												
	weiß	26	19	73,1	8,0	22	8	36,4	12	4,750 (1,393; 16,202) 0,0128	2,010 (1,103; 3,662) 0,0188	0,367 (0,1036; 0,6307) 0,0063	1,400 (0,548; 3,572) 0,4820
	nicht weiß	8	3	37,5	20	3	2	66,7	4,5	0,300 (0,018; 4,908) 0,3985	0,562 (0,169; 1,868) 0,5455	-0,292 (-0,9218; 0,3385) 0,3643	0,105 (0,008; 1,353) 0,0840
	Region												
	USA/ Austra- lien	20	14	70,0	8,0	16	5	31,3	12	5,133 (1,234; 21,355) 0,0245	2,240 (1,025; 4,893) 0,0425	0,388 (0,0843; 0,6907) 0,0122	1,729 (0,542; 5,517) 0,3552
	Europa	14	8	57,1	20	9	5	55,6	8,0	1,067 (0,197; 5,769) 0,9402	1,029 (0,491; 2,155) 1,0000	0,016 (-0,3996; 0,4313) 0,9403	0,387 (0,092; 1,630) 0,1957

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Rollenfunktion													
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	12	7	58,3	12	5	1	20,0	n. e.	5,600 (0,472; 66,445) 0,1723	2,917 (0,474; 17,949) 0,2941	0,383 (-0,647; 0,8314) 0,0936	1,720 (0,186; 15,904) 0,6327
	Nein	22	7	31,8	n. e.	20	9	45,0	8,0	0,570 (0,162; 2,006) 0,3815	0,707 (0,324; 1,543) 0,5265	-0,132 (-0,4241; 0,1604) 0,3767	0,278 (0,090; 0,859) 0,0261
Emotionales Befinden													
PCYC- 1112-CA	Geschlecht												
	männlich	21	5	23,8	n. e.	16	6	37,5	8,0	0,521 (0,125; 2,167) 0,3699	0,635 (0,235; 1,713) 0,4753	-0,137 (-0,4360; 0,1622) 0,3696	0,281 (0,078; 1,008) 0,0514
	weiblich	13	6	46,2	36	9	2	22,2	n. e.	3,000 (0,443; 20,315) 0,2603	2,077 (0,535; 8,060) 0,3802	0,239 (-0,1444; 0,6230) 0,2215	0,818 (0,140; 4,792) 0,8240

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	6	33,3	n. e.	12	2	16,7	n. e.	2,500 (0,410; 15,230) 0,3203	2,000 (0,482; 8,306) 0,4192	0,167 (-0,1365; 0,4698) 0,2812	1,409 (0,253; 7,837) 0,6952
	III-IV	16	5	31,3	n. e.	13	6	46,2	5,0	0,530 (0,116; 2,422) 0,4130	0,677 (0,266; 1,723) 0,4657	-0,149 (-0,5026; 0,2045) 0,4087	0,091 (0,017; 0,488) 0,0052
	del17p												
	ja	9	2	22,2	n. e.	7	4	57,1	4,5	0,214 (0,024; 1,877) 0,1642	0,389 (0,098; 1,546) 0,3024	-0,349 (-0,8055; 0,1070) 0,1336	0,000 (0,000; n. b.) 0,9975
	nein	25	9	36,0	n. e.	18	4	22,2	n. e.	1,969 (0,496; 7,818) 0,3357	1,620 (0,590; 4,448) 0,5027	0,138 (-0,1311; 0,4066) 0,3152	0,844 (0,229; 3,117) 0,7996

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
PCYC- 1112-CA	Region												
	USA/ Austra- lien	20	11	55,0	12	16	4	25,0	12	3,667 (0,874; 15,834) 0,0758	2,200 (0,862; 5,613) 0,0958	0,300 (-0,0042; 0,6042) 0,0533	1,134 (0,318; 4,048) 0,8461
	Europa	14	5	35,7	n. e.	9	5	55,6	8,0	0,444 (0,080; 2,457) 0,3526	0,643 (0,258; 1,603) 0,4173	-0,198 (-0,6088; 0,2119) 0,3433	0,333 (0,077; 1,442) 0,1413
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	18	6	33,3	n. e.	12	5	41,7	10	0,700 (0,155; 3,166) 0,6432	0,800 (0,314; 2,039) 0,7116	-0,083 (-0,4372; 0,2705) 0,6444	0,401 (0,110; 1,465) 0,1669
	III-IV	16	10	62,5	8,0	13	4	30,8	8,0	3,750 (0,794; 17,720) 0,0953	2,031 (0,826; 4,993) 0,1394	0,317 (-0,280; 0,6626) 0,0717	1,089 (0,270; 4,392) 0,9047

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112-CA	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	20	8	40,0	n. e.	5	3	60,0	10	0,444 (0,060; 3,285) 0,4269	0,667 (0,273; 1,631) 0,6232	-0,200 (-0,6801; 0,2801) 0,4142	0,470 (0,108; 2,054) 0,3159
	1	14	8	57,1	8,0	20	6	30,0	8,0	3,111 (0,747; 12,953) 0,1190	1,905 (0,848; 4,276) 0,1627	0,271 (-0,0565; 0,5994) 0,1047	1,116 (0,324; 3,848) 0,8616

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen MCID-VerschlechterungGesamtpopulation

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (10 Punkte)

EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,1292	0,9456	0,5143	0,2185	0,1971	0,5844
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4186	0,9959	0,8748	0,6438	0,4859	0,4533
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,3964	0,1691	0,7624	0,2133	0,7507	0,3947
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,3369	0,9304	0,8662	0,4258	0,4377	0,3557
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,1586	0,2075	0,8858	0,2082	0,0187	0,6715
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9035	0,4976	0,1724	0,9741	0,0434	0,4805
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,6396	0,2437	0,2013	0,3485	0,8613	0,0730
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9195	0,5568	0,8177	0,5018	0,4653	0,0086
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,3298	0,1041	0,2414	0,8355	0,7460	0,6497
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,1835	0,1606	0,1954	0,5244	0,5134	0,1921
del17p (ja vs. nein)	0,3202	0,2281	0,9863	0,4469	0,8485	0,9729

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
del11q (ja vs. nein)	0,8598	0,9744	0,9371	0,2493	0,0660	0,1930
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,1313	0,8057	0,8570	0,6854	0,7790	0,3856

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,1292) und Kognitive Funktion (p = 0,1971) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei dem Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,1691) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,1586) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Kognitive Funktion (p = 0,0187) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Emotionales Befinden (p = 0,1724) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Kognitive Funktion (p = 0,0434) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich beim Endpunkt Soziale Funktion (p = 0,0730) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt Soziale Funktion ($p = 0,0086$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion ($p = 0,1041$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus ($p = 0,1835$), Rollenfunktion ($p = 0,1606$), Emotionales Befinden ($p = 0,1954$) und Soziale Funktion ($p = 0,1921$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Kognitive Funktion ($p = 0,0660$) und Soziale Funktion ($p = 0,1930$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus ($p = 0,1313$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
PCYC- 1112- CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	17	22,1	n. e.	75	20	26,7	n. e.	0,779 (0,371; 1,638) 0,5103	0,828 (0,472; 1,454) 0,5728	-0,046 (-0,1823; 0,0905) 0,5096	0,655 (0,337; 1,275) 0,2132
	≥ 65 Jahre	118	43	36,4	60	121	32	26,4	36	1,595 (0,919; 2,767) 0,0971	1,378 (0,941; 2,017) 0,1249	0,100 (-0,0172; 0,2171) 0,0944	1,076 (0,663; 1,747) 0,7656
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	33	38,4	36	83	22	26,5	n. e.	1,726 (0,898; 3,317) 0,1013	1,448 (0,926; 2,264) 0,1045	0,119 (-0,0213; 0,2586) 0,0965	1,097 (0,624; 1,928) 0,7469
	III-IV	109	27	24,8	n. e.	113	30	2656	36	0,911 (0,499; 1,665) 0,7618	0,933 (0,596; 1,461) 0,8780	-0,018 (-0,1327; 0,0971) 0,7616	0,751 (0,436; 1,295) 0,3032

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	14	35,0	48	33	6	18,2	36	2,423 (0,809; 7,262) 0,1140	1,925 (0,833; 4,450) 0,1233	0,168 (-0,0297; 0,3661) 0,0958	1,613 (0,600; 4,336) 0,3435
	nein	155	46	29,7	60	163	46	28,2	n. e.	1,073 (0,661; 1,743) 0,7746	1,052 (0,745; 1,484) 0,8053	0,015 (-0,0852; 0,1143) 0,7747	0,826 (0,537; 1,270) 0,3845
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	30	8	26,7	60	28	11	39,3	16	0,562 (0,185; 1,704) 0,3085	0,679 (0,320; 1,439) 0,4035	-0,126 (-0,3665; 0,1142) 0,3034	0,429 (0,160; 1,152) 0,0931
	> 3,5 mg/L	165	52	31,5	n. e.	168	41	24,4	n. e.	1,425 (0,881; 2,307) 0,1490	1,291 (0,911; 1,830) 0,1790	0,071 (-0,0250; 0,1672) 0,1472	1,045 (0,682; 1,603) 0,8395
Rollenfunktion													
PCYC- 1112- CA	Ethnizität												
	weiß	174	75	43,1	24	177	43	24,3	n. e.	2,361 (1,496; 3,725) 0,0002	1,774 (1,300; 2,422) 0,000197	0,188 (0,0911; 0,2851) 0,0001	1,628 (1,094; 2,423) 0,0163
	nicht weiß	21	6	28,6	n. e.	19	6	31,6	24	0,867 (0,224; 3,355) 0,8358	0,905 (0,351; 2,331) 1,0000	-0,030 (-0,3147; 0,2546) 0,8359	0,795 (0,243; 2,599) 0,7039

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	16	40,0	48	33	4	12,1	n. e.	4,833 (1,424; 16,399) 0,0115	3,300 (1,221; 8,917) 0,0091	0,279 (0,0905; 0,4671) 0,0037	2,924 (0,959; 8,920) 0,0593
	nein	155	65	41,9	20	163	45	27,6	36	1,894 (1,185; 3,026) 0,0076	1,519 (1,114; 2,071) 0,0094	0,143 (0,0396; 0,2469) 0,0067	1,409 (0,936; 2,119) 0,1001
	Refraktäre Erkrankung												
	ja	87	42	48,3	20	88	20	22,7	n. e.	3,173 (1,653; 6,092) 0,0005	2,124 (1,365; 3,306) 0,0004933	0,255 (0,1188; 0,3922) 0,0002	1,705 (0,975; 2,978) 0,0611
	nein	108	39	36,1	36	108	29	26,9	n. e.	1,540 (0,863; 2,747) 0,1440	1,345 (0,902; 2,006) 0,1871	0,093 (-0,0307; 0,2159) 0,1409	1,389 (0,831; 2,321) 0,2101
Emotionales Befinden													
PCYC- 1112- CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	79	23	29,1	n. e.	80	15	18,8	n. e.	1,780 (0,847; 3,738) 0,1280	1,553 (0,877; 2,749) 0,1402	0,104 (-0,0281; 0,2354) 0,1230	1,333 (0,681; 2,611) 0,4013
	1	116	22	19,0	n. e.	116	24	20,7	n. e.	0,897 (0,470; 1,712) 0,7420	0,917 (0,546; 1,539) 0,8694	-0,017 (-0,1198; 0,0853) 0,7418	0,671 (0,368; 1,224) 0,1932

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
PCYC-1112-CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	12	30,0	n. e.	33	5	15,2	n. e.	2,400 (0,747; 7,713) 0,1416	1,980 (0,777; 5,048) 0,1701	0,148 (-0,0390; 0,3359) 0,1205	1,582 (0,544; 4,602) 0,3997
	nein	155	33	21,3	n. e.	163	34	20,9	n. e.	1,026 (0,599; 1,760) 0,9249	1,021 (0,667; 1,562) 1,0000	0,004 (-0,0854; 0,0940) 0,9249	0,821 (0,500; 1,348) 0,4357
Kognitive Funktion													
PCYC-1112-CA	Alter												
	< 65 Jahre	77	22	28,6	n. e.	75	29	38,7	24	0,634 (0,322; 1,251) 0,1888	0,739 (0,469; 1,163) 0,2297	-0,101 (-0,2504; 0,0485) 0,1855	0,599 (0,332; 1,079) 0,0881
	≥ 65 Jahre	118	43	36,4	36	121	41	33,9	16	1,119 (0,658; 1,903) 0,6790	1,075 (0,762; 1,518) 0,6869	0,026 (-0,0955; 0,1466) 0,6789	0,680 (0,431; 1,074) 0,0984
	del11q												
	ja	63	26	41,3	20	59	18	30,5	20	1,601 (0,758; 3,380) 0,2174	1,353 (0,833; 2,197) 0,2593	0,108 (-0,0615; 0,2767) 0,2122	0,840 (0,446; 1,582) 0,5887
	nein	132	39	29,5	n. e.	137	52	38,0	16	0,685 (0,412; 1,140) 0,1458	0,778 (0,554; 1,093) 0,1577	-0,084 (-0,1966; 0,0284) 0,1429	0,581 (0,373; 0,904) 0,0162

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
PCYC-1112-CA	Anzahl Vortherapien												
	< 3	92	26	28,3	60	106	29	27,4	n. e.	1,046 (0,561; 1,951) 0,8875	1,033 (0,659; 1,620) 1,0000	0,009 (-0,1161; 0,1342) 0,8876	0,838 (0,477; 1,472) 0,5391
	≥ 3	103	40	38,8	48	90	19	21,1	n. e.	2,373 (1,247; 4,513) 0,0084	1,840 (1,153; 2,935) 0,0081	0,177 (0,0509; 0,3036) 0,0060	1,516 (0,854; 2,693) 0,1556
	Vortherapie mit Alemtuzumab												
	ja	40	19	47,5	20	33	8	24,2	n. e.	2,827 (1,030; 7,758) 0,0436	1,959 (0,987; 3,889) 0,0528	0,233 (0,0197; 0,4455) 0,0323	1,662 (0,691; 3,993) 0,2564
	nein	155	47	30,3	60	163	40	24,5	n. e.	1,338 (0,816; 2,194) 0,2483	1,236 (0,862; 1,771) 0,2598	0,058 (-0,0402; 0,1558) 0,2474	1,010 (0,647; 1,577) 0,9645
	del11q												
	ja	63	23	36,5	n. e.	59	11	18,6	n. e.	2,509 (1,092; 5,766) 0,0302	1,958 (1,049; 3,657) 0,0425	0,179 (0,0237; 0,3336) 0,0238	1,519 (0,723; 3,191) 0,2694
	nein	132	43	32,6	48	137	37	27,0	n. e.	1,306 (0,773; 2,206) 0,3184	1,206 (0,834; 1,744) 0,3515	0,056 (-0,0535; 0,1649) 0,3175	1,047 (0,655; 1,674) 0,8490

Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Kognitive Funktion													
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	86	35	40,7	24	83	25	30,1	n. e.	1,592 (0,843; 3,009) 0,1520	1,351 (0,892; 2,047) 0,1982	0,106 (-0,0375; 0,2490) 0,1479	1,012 (0,586; 1,748) 0,9649
	III-IV	109	30	27,5	n. e.	113	45	39,8	16	0,574 (0,326; 1,009) 0,0538	0,691 (0,473; 1,010) 0,0650	-0,123 (-0,2462; 0,0002) 0,0504	0,454 (0,278; 0,741) 0,0016
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	79	35	44,3	20	80	28	35,0	24	1,477 (0,780; 2,798) 0,2313	1,266 (0,859; 1,865) 0,2586	0,093 (-0,0584; 0,2444) 0,2284	0,932 (0,549; 1,584) 0,7953
	1	116	30	25,9	n. e.	116	42	36,2	16	0,615 (0,350; 1,078) 0,0897	0,714 (0,483; 1,057) 0,1182	-0,103 (-0,2218; 0,0149) 0,0866	0,495 (0,301; 0,814) 0,0056

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	71	19	26,8	n. e.	92	29	31,5	n. e.	0,794 (0,400; 1,575) 0,5088	0,849 (0,521; 1,384) 0,6037	-0,048 (-0,1877; 0,0924) 0,5052	0,653 (0,355; 1,199) 0,1694
	≥ 5 cm	124	47	37,9	36	104	19	18,3	n. e.	2,731 (1,475; 5,054) 0,0014	2,075 (1,304; 3,302) 0,0012	0,196 (0,0832; 0,3095) 0,0007	1,810 (1,035; 3,165) 0,0376

Subpopulation del17pTabelle 4-167: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (10 Punkte)
EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5083	0,3624	0,2403	0,3775	0,7904	0,0523
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4899	0,6534	0,1827	0,3177	0,8211	0,2018
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,7741	0,1383	k. A.	0,6269	0,6231	0,6615
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,8618	0,8618	0,7145	0,8988	0,9004	0,6565
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,0490	0,2173	0,7069	0,0954	0,4655	0,9080
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9592	0,4279	0,5038	0,2315	0,3396	0,8684
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,3740	0,7658	0,4009	0,7445	0,6102	0,0553
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,1905	0,5776	0,5381	0,7971	0,5359	0,3096
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,8468	0,5695	0,7569	0,4869	0,9909	0,2067
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,2645	0,6657	0,3457	0,8722	0,3900	0,3444
del11q (ja vs. nein)	0,9998	0,6173	0,0304	1,0000	0,0076	0,2335
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,9998	0,9998	0,8720	0,9640	0,5356	0,0268

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Soziale Funktion (p = 0,0523) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Emotionales Befinden (p = 0,1827) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei beim Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,1383) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt Physische Funktion (p = 0,0954) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0490) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich beim Endpunkt Soziale Funktion (p = 0,553) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,1905) ein Hinweis auf Effektmodifikation

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Emotionales Befinden (p = 0,0304) und Kognitive Funktion (p = 0,0076) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Soziale Funktion (p = 0,0268) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
PCYC- 1112-CA	Refraktäre Erkrankung												
	ja	26	11	42,3	20	27	5	18,5	36	3,227 (0,930; 11,198); 0,0650	2,285 (0,920; 5,674); 0,0772	0,238 (-0,0020; 0,4777); 0,0519	1,442 (0,474; 4,388); 0,5195
	nein	37	6	16,2	n. e.	37	6	16,2	n. e.	1,000 (0,290; 3,443); 1,0000	1,000 (0,355; 2,817); 1,0000	0,000 (-0,1680; 0,1680); 1,0000	0,902 (0,282; 2,882); 0,8621
Rollenfunktion													
PCYC- 1112-CA	Ethnizität												
	weiß	56	23	41,1	24	56	8	14,3	n. e.	4,182 (1,669; 10,477); 0,0023	2,875 (1,408; 5,872); 0,0028	0,268 (0,1097; 0,4260); 0,0009	2,483 (1,081; 12,270); 0,0321
	nicht weiß	7	1	14,3	n. e.	8	2	25,0	n. e.	0,500 (0,035; 7,104); 0,6087	0,571 (0,065; 5,033); 1,0000	-0,107 (-0,5037; 0,2894); 0,5964	1,000 (0,081; 12,270); 1,0000

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Emotionales Befinden													
PCYC- 1112-CA	Geschlecht												
	männlich	38	10	26,3	n. e.	41	12	29,3	20	0,863 (0,322; 2,316); 0,7700	0,899 (0,440; 1,836); 0,8064	-0,030 (-0,2270; 0,1680); 0,7695	0,540 (0,221; 1,319); 0,1766
	weiblich	25	6	24,0	n. e.	23	2	8,7	n. e.	3,316 (0,596; 18,450); 0,1711	2,760 (0,618; 12,329); 0,2487	0,153 (-0,0502; 0,3562); 0,1399	2,756 (0,527; 14,416); 0,2297
Physische Funktion													
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	5	23,8	n. e.	23	2	8,7	n. e.	3,281 (0,562; 19,150); 0,1868	2,738 (0,593; 12,637); 0,2317	0,151 (-0,0644; 0,3666); 0,1693	1,706 (0,313; 9,291); 0,5366
	III-IV	42	9	21,4	n. e.	41	13	31,7	20	0,587 (0,219; 1,578); 0,2912	0,676 (0,325; 1,406); 0,3278	-0,103 (-0,2917; 0,0861); 0,2862	0,499 (0,203; 1,226); 0,1296

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
PCYC- 1112-CA	Alter												
	< 65 Jahre	24	5	20,8	n. e.	27	8	29,6	12	0,625 (0,173; 2,261); 0,4737	0,703 (0,266; 1,860); 0,5339	-0,088 (-0,3247; 0,1488); 0,4665	0,410 (0,126; 1,335); 0,1389
	≥ 65 Jahre	39	12	30,8	48	37	4	10,8	n. e.	3,667 (1,060; 12,678); 0,0401	2,846 (1,008; 8,039); 0,0482	0,200 (0,0235; 0,3756); 0,0263	2,414 (0,728; 8,004); 0,1497
	Anzahl Vortherapien												
	< 3	27	5	18,5	n. e.	36	9	25,0	n. e.	0,682 (0,199; 2,332); 0,5416	0,741 (0,280; 1,959); 0,7604	-0,065 (-0,2685; 0,1388); 0,5328	0,559 (0,173; 1,806); 0,3313
	≥ 3	36	12	33,3	48	28	3	10,7	n. e.	4,166 (1,044; 16,619); 0,0432	3,111 (0,971; 9,972); 0,0413	0,226 (0,0343; 0,4181); 0,0209	2,376 (0,641; 8,811); 0,1954

Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-II	21	7	33,3	36	23	1	4,3	n. e.	n. b. (1,219; 99,249); 0,0326	7,667 (1,027; 57,222); 0,0190	0,290 (0,0717; 0,5080); 0,0092	4,290 (0,516; 35,700); 0,1779
	III-IV	42	10	23,8	n. e.	41	10	24,4	36	0,969 (0,354; 2,649); 0,9507	0,976 (0,455; 2,095); 1,0000	-0,006 (-0,1898; 0,1782); 0,9507	0,878 (0,352; 2,189); 0,7798
Emotionales Befinden													
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	13	6	46,2	24	14	1	7,1	n. e.	n. b. (1,108; 122,01); 0,0406	6,462 (0,894; 46,698); 0,0329	0,390 (0,0874; 0,6928); 0,0115	2,864 (0,332; 24,668); 0,3383
	nein	50	10	20,0	n. e.	50	13	26,0	36	0,712 (0,279; 1,818); 0,4769	0,769 (0,372; 1,589); 0,6353	-0,060 (-0,2245; 0,1045); 0,4748	0,616 (0,260; 1,460); 0,2712

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Kognitive Funktion													
PCYC- 1112-CA	del11q												
	ja	13	7	53,8	20	14	1	7,1	n. e.	n. b. (1,509; 152;46); 0,0209	7,538 (1,068; 53,228); 0,0128	0,467 (0,1643; 0,7697); 0,0025	3,545 (0,406; 30,940); 0,2523
	nein	50	14	28,0	n. e.	50	21	42,0	12	0,537 (0,233; 1,237); 0,1443	0,667 (0,384; 1,157); 0,2081	-0,140 (-0,3249; 0,0449); 0,1379	0,458 (0,219; 0,958); 0,0382
Soziale Funktion													
PCYC- 1112-CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	5	1	20,0	n. e.	5	4	80,0	8,0	0,063 (0,003; 1,386); 0,0795	0,250 (0,041; 1,523); 0,2063	-0,600 (-1,000; -0,1042); 0,0177	0,184 (0,014; 2,369); 0,1941
	> 3,5 mg/L	58	16	27,6	n. e.	59	8	13,6	n. e.	2,429 (0,947; 6,229); 0,0648	2,034 (0,944; 4,383); 0,0702	0,140 (-0,0042; 0,2847); 0,0570	1,471 (0,601; 3,603); 0,3981

Subpopulation doppelt refraktär

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (10 Punkte)
EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5308	0,3416	1,0000	0,5164	0,5273	0,5391
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,7471	0,4559	1,0000	0,2299	0,5714	0,6616
Ethnizität (weiß nicht weiß)	k. A.	k. A.	1,0000	0,6395	0,7153	0,2384
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,7522	0,2870	1,0000	0,9012	0,6906	0,3088
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,2156	0,9277	1,0000	0,7414	0,1978	0,3786
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,2077	0,1018	1,0000	0,1151	0,4666	0,9101
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,3102	0,4644	1,0000	0,2756	0,9999	0,9999
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9998	0,5457	1,0000	0,2703	0,9998	0,9998
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,3498	0,5614	1,0000	0,8916	0,4255	0,9069
del17p (ja vs. nein)	0,8641	0,6165	1,0000	0,4730	0,7057	0,5903
del11q (ja vs. nein)	0,4051	0,7209	1,0000	0,6306	0,5594	0,9999

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,3012	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt kognitive Funktion (p=0,1978) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich für die Endpunkte Rollenfunktion (p=0,1018) und physische Funktion (p=0,1151) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Rollenfunktion													
PCYC- 1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	20	10	50,0	24	5	3	60,0	20	0,667 (0,091; 4,889); 0,6900	0,833 (0,360; 1,929); 1,0000	-0,100 (-0,5821; 0,3821); 0,6843	0,610 (0,144; 2,579); 0,5014
	1	14	7	50,0	30	20	3	15,0	n. e.	5,667 (1,128; 28,453); 0,0351	3,333 (1,037; 10,712); 0,0538	0,350 (0,0449; 0,6551); 0,0246	1,869 (0,443; 7,882); 0,3946
Physische Funktion													
PCYC- 1112-CA	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	20	6	30,0	n. e.	5	3	60,0	10	0,286 (0,038; 2,173); 0,2262	0,500 (0,188; 1,332); 0,3123	-0,300 (-0,7741; 0,1741); 0,2148	0,318 (0,070; 1,449); 0,1387
	1	14	5	35,7	n. e.	20	4	20,0	n. e.	2,222 (0,473; 10,447); 0,3119	1,786 (0,581; 5,492); 0,4351	0,157 (-0,1490; 0,4633); 0,3144	0,899 (0,225; 3,585); 0,8799

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Kognitive Funktion													
PCYC- 1112-CA	RAI-Stadium bei Screening												
	0-II	18	10	55,6	12	12	3	25,0	n. e.	3,750 (0,754; 18,641) 0,1062	2,222 (0,767; 6,437) 0,1414	0,306 (-0,302; 0,6413) 0,0745	1,827 (0,444; 7,524) 0,4041
	III-IV	16	3	18,8	n. e.	13	3	23,1	n. e.	0,769 (0,127; 4,654) 0,7751	0,813 (0,196; 3,372) 1,0000	-0,043 (-0,3417; 0,2551) 0,7762	0,279 (0,054; 1,450) 0,1290

Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionsskalen, Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Studie	Subgruppe	Ibrutinib				Ofatumumab				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Rollenfunktion													
PCYC-1112-CA	Region												
	USA/ Australien	20	11	55,0	12	16	5	31,3	12	2,688 (0,679; 10,644); 0,1589	1,760 (0,769; 4,028); 0,1914	0,238 (-0,773; 0,5523); 0,1393	1,018 (0,289; 3,581); 0,9779
	Europa	14	3	21,4	n. e.	9	5	55,6	8,0	0,218 (0,035; 1,364); 0,1035	0,386 (0,121; 1,231); 0,1793	-0,341 (-0,7306; 0,0481); 0,0858	0,118 (0,021; 0,666); 0,0155

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Be- finden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,0565	0,0817	0,2472	0,0545	0,3264	0,5353
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5226	0,4970	0,5147	0,7333	0,8030	0,7855
Ethnizität (weiß, nicht weiß)	0,3996	0,4711	0,0129	0,9879	0,6989	0,9254
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,0949	0,0294	0,9119	0,0354	0,7391	0,1390
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,8302	0,9917	0,9262	0,8854	0,1234	0,7504
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,2897	0,4924	0,7330	0,9800	0,7817	0,2710
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,5069	0,7528	0,8373	0,5862	0,7696	0,1529
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,6394	0,8179	0,6105	0,7730	0,8396	0,8928
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,9250	0,4967	0,1996	0,1043	0,8673	0,4074
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,4831	0,4213	0,3868	0,7954	0,1733	0,3428
del17p (ja vs. nein)	0,8972	0,3769	0,9583	0,9157	0,4755	0,6961
del11q (ja vs. nein)	0,9224	0,5450	0,9842	0,4173	0,0778	0,4835
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,0889	0,6607	0,8127	0,0849	0,2986	0,8563

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Gesamtpopulation, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Werte der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse dargestellt.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0565), Rollenfunktion (p = 0,0817) und physische Funktion (p = 0,0545).

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei dem Endpunkt emotionales Befinden (p = 0,0129) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,0949) und soziale Funktion (p = 0,1390) ein Hinweis und für die Endpunkte Rollenfunktion (p = 0,0294) sowie physische Funktion (p = 0,0354) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich für den Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,1234) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich für den Endpunkt Soziale Funktion (p = 0,1529) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach Refraktärer Erkrankung zeigte sich für die Endpunkte emotionales Befinden (p = 0,1996) und physische Funktion (p = 0,1043) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei dem Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,1733) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0889) und physische Funktion (p = 0,0849) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p

Endpunkt Subgruppe	allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Be- finden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5725	0,4630	0,0669	0,2769	0,1381	0,6900
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,3580	0,1296	0,1296	0,1984	0,7012	0,0601
Ethnizität (weiß, nicht weiß)	0,1589	0,6661	0,0084	0,6438	0,9142	0,4844
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,4611	0,4000	0,3946	0,1704	0,6812	0,2677
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,3205	0,4625	0,9039	0,6310	0,6669	0,2764
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,6675	0,6050	0,8692	0,8561	0,1773	0,8189
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,8048	0,5092	0,8570	0,8380	0,0269	0,7297
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,8857	0,0559	0,6476	0,0643	0,1568	0,0923
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,6441	0,3012	0,4952	0,8705	0,6582	0,8218
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,4939	0,8553	0,5384	0,7595	0,0270	0,6290
del11q (ja vs. nein)	0,4267	0,5545	0,8475	0,3447	0,3479	0,2877
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,0379	0,3512	0,9366	0,1401	0,4769	0,9280

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Subpopulation del 17p, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Werte der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse dargestellt.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten emotionales Befinden (p = 0,0669) und kognitive Funktion (p = 0,1381) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich für die Endpunkte Rollenfunktion (p = 0,1296), emotionales Befinden (p = 0,1296), physische Funktion (p = 0,1984) und soziale Funktion (p = 0,0601) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei dem Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,1589) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Darüber hinaus ergab sich für den Endpunkt emotionales Befinden (p = 0,0129) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich für den Endpunkt physische Funktion (p = 0,1704) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung zeigte sich für den Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,1773) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei dem Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,0269) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm) zeigte sich für die Endpunkte Rollenfunktion (p = 0,0559), physische Funktion (p = 0,0643), kognitive Funktion (p = 0,15678) und soziale Funktion (p = 0,0923) Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie Alemtuzumab zeigte sich für den Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,0270) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei dem Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus ($p = 0,0379$) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Des Weiteren lieferte die Analyse für den Endpunkt physische Funktion ($p = 0,1401$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär

Endpunkt Subgruppe	allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Be- finden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,1543	0,4923	0,1441	0,0643	0,7745	0,4938
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,6724	0,5493	0,6714	0,4025	0,2190	0,5483
Ethnizität (weiß nicht weiß)	0,5198	0,7197	0,8795	0,8919	0,1743	0,9432
Region (USA/Australien vs. Europa)	0,9164	0,8916	0,2975	0,1730	0,3164	0,5799
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,9833	0,4862	0,7159	0,7895	0,0422	0,6201
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,6296	0,9531	0,8080	0,6712	0,2181	0,9680
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,2228	0,0314	0,6924	0,6189	0,0782	0,0265
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,0506	0,0409	0,8087	0,1169	0,0038	0,2686
Vortherapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,8101	0,7039	0,8664	0,5782	0,4316	0,3717
del17p (ja vs. nein)	0,3089	0,7130	0,5699	0,5275	0,2000	0,3643
del11q (ja vs. nein)	0,4783	0,0460	0,9593	0,0179	0,0288	0,7334
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,6422	0,8120	0,2996	0,2857	0,7876	0,7294

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Subpopulation doppelt refraktär, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Werte der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse dargestellt.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten emotionales Befinden (p = 0,1441) und physische Funktion (p = 0,0643) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei dem Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,1743) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich für den Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,0422) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien zeigte sich für den Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,0782) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Außerdem fand sich für die Endpunkte Rollenfunktion (p = 0,03141) und soziale Funktion (p = 0,0265) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky disease*) (5 cm) zeigte sich für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0506) und physische Funktion (p = 0,1169) ein Hinweis für eine Effektmodifikation. Des Weiteren lieferte die Analyse für die Endpunkte Rollenfunktion (p = 0,0409) und kognitive Funktion (p = 0,0038) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich für den Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,2000) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Rollenfunktion (p = 0,0460), physische Funktion (p = 0,0179) und kognitive Funktion (p = 0,0288) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Gesamtpopulation									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 71,026 21,905	9,193 1,799	75	63 69,180 19,378	6,172 1,841	3,021 (-1,711; 7,753); 0,2090	0,208 (-0,140; 0,555)
	≥ 65 Jahre	118	103 61,812 23,236	5,754 1,433	121	97 62,629 21,654	6,251 1,686	-0,497 (-4,583; 3,588) 0,8106	-0,032 (-0,309; 0,245)
	Region								
	USA/ Austra- lien	96	85 67,451 21,959	7,878 1,428	96	81 66,667 20,708	5,974 1,562	1,904 (-1,897; 5,705); 0,3244	0,140 (-0,165; 0,445)
	Europa	99	83 63,253 24,175	5,932 1,792	100	79 63,713 21,268	6,950 1,985	-1,018 (-6,070; 4,034) 0,6911	-0,060 (-0,368; 0,248)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	30	27 74,074 22,209	14,023 2,338	28	23 60,145 22,326	4,034 2,371	9,989 (4,199; 15,779); 0,0011	0,850 (0,269; 1,432)
	> 3,5 mg/L	165	141 63,712 22,976	6,131 1,234	168	13 66,058 20,701	7,097 1,390	-0,966 (-4,418; 2,487); 0,5824	-0,062 (-0,298; 0,173)
Rollenfunktion									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 75,128 26,862	4,706 2,174	75	63 77,778 28,081	6,834 2,276	-2,128 (-7,193; 3,657); 0,4683	-0,120 (-0,467; 0,227)
	≥ 65 Jahre	118	103 72,168 27,155	1,080 1,851	121	97 69,588 28,158	1,141 2,170	-0,061 (-5,334; 5,211); 0,9817	-0,003 (-0,280; 0,274)
Emotionales Befinden									
PCYC- 1112- CA	Refraktäre Erkrankung								
	ja	87	78 81,731 19,138	3,564 1,625	88	68 78,676 20,074	4,382 1,941	-0,818 (-5,430; 3,794) 0,7263	-0,054 (-0,379; 0,271)
	nein	108	90 81,852 20,473	3,824 1,416	108	92 80,676 19,001	0,708 1,454	3,116 (-0,678; 6,910) 0,1068	0,228 (-0,064; 0,519)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Physische Funktion									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	77	65 83,179 18,185	4,234 1,433	75	63 84,233 19,057	1,480 1,469	2,754 (-1,046; 6,553); 0,1542	0,238 (-0,110; 0,585)
	≥ 65 Jahre	118	103 77,87 18,357	2,773 1,170	121	97 76,426 21,775	2,734 1,369	0,039 (-3,294; 3,372); 0,9816	0,003 (-0,274; 0,280)
	Refraktäre Erkrankung								
	ja	87	78 81,111 17,471	3,944 1,325	88	68 77,157 21,803	0,507 1,595	3,438 (-0,336; 7,212) 0,0739	0,278 (-0,049; 0,605)
	nein	108	90 78,000 19,287	2,458 1,256	108	92 81,232 20,397	3,405 1,286	-0,947 (-4,324; 2,429) 0,5805	-0,078 (-0,369; 0,213)
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	30	27 87,160 16,633	5,155 1,963	28	23 85,797 13,379	4,711 1,999	0,444 (-4,397; 5,286); 0,8544	0,045 (-0,511; 0,601)
	> 3,5 mg/L	165	141 77,967 18,498	3,208 1,017	168	137 78,443 21,922	1,911 1,141	1,297 (-1,551; 4,145); 0,3707	0,102 (-0,133; 0,337)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Kognitive Funktion									
PCYC- 1112- CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	86	75 84,889 20,167	-0,729 1,315	83	68 84,069 18,310	-1,884 1,551	1,155 (-2,375; 4,686); 0,5191	0,096 (-0,233; 0,424)
	Stadium III- IV	109	93 82,258 19,934	2,763 1,162	113	92 82,065 20,559	-2,121 1,232	4,884 (1,642; 8,126); 0,0033	0,425 (0,133; 0,716)
	Vorthherapie mit Alemtuzumab								
	ja	40	38 82,456 21,556	1,635 1,547	33	25 90,667 11,863	1,919 2,051	-0,284 (-5,370; 4,803); 0,9117	-0,029 (-0,534; 0,476)
	nein	155	130 83,718 19,629	-0,018 1,036	1636	135 81,481 20,429	-3,251 1,095	3,233 (0,511; 5,955); 0,0201	0,263 (0,021; 0,505)
	del11q								
	ja	63	55 81,818 18,502	-1,786 1,637	59	43 85,659 16,500	-0,319 2,079	-1,467 (-5,840; 2,906); 0,5076	-0,115 (-0,514; 0,285)
	nein	132	113 84,218 20,755	1,935 1,051	137	117 81,909 20,596	-2,660 1,109	4,595 (1,699; 7,492); 0,0020	0,397 (0,136; 0,658)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Soziale Funktion									
PCYC- 1112- CA	Region								
	USA/ Austra- lien	96	85 78,039 24,426	8,530 1,484	96	81 74,486 25,966	6,946 1,642	1,584 (-2,386; 5,554); 0,4322	0,111 (-0,193; 0,416)
	Europa	99	83 80,120 26,730	4,412 2,082	100	79 71,519 28,763	2,959 2,322	1,453 (-4,455; 7,362); 0,6276	0,074 (-0,235; 0,382)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	92	81 84,568 23,685	7,930 1,876	106	92 75,000 27,900	4,672 1,887	3,257 (-1,539; 8,053); 0,1817	0,186 (-0,113; 0,485)
	≥ 3	103	87 73,946 26,254	5,411 1,678	90	68 70,343 26,524	5,186 2,129	0,224 (-4,858; 5,307); 0,9307	0,014 (-0,304; 0,331)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Subpopulation del17p									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
PCYC-1112-CA	Ethnizität								
	kaukasisch	56	49 59,864 22,352	11,870 2,185	56	45 64,259 21,660	8,874 2,731	2,996 (-3,942; 9,934); 0,3931	0,179 (-0,227; 0,584)
	nicht kaukasisch	7	4 58,333 15,215	3,808 6,678	8	8 64,583 19,288	14,923 6,018	-11,12 (-31,98; 9,752); 0,2594	-0,696 (-1,934; 0,543)
Rollenfunktion									
PCYC-1112-CA	Geschlecht								
	männlich	38	32 65,625 28,061	-1,076 3,450	41	32 71,354 30,596	5,847 4,013	-6,922 (-17,38; 3,538); 0,1900	-0,328 (-0,822; ,165)
	weiblich	25	21 71,429 25,355	14,049 3,907	23	21 71,222 26,527	8,408 4,501	5,641 (-6,721; 18,003); 0,3609	0,294 (-0,315; 0,902)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 75,439 23,810	8,260 3,197	29	23 77,536 21,678	7,433 3,554	0,827 (-9,196; 10,850); 0,8683	0,053 (-0,555; 0,661)
	≥ 5 cm	39	34 63,725 27,970	3,040 3,678	35	30 67,222 32,895	4,556 4,472	-1,516 (-12,95; 9,922); 0,7912	-0,066 (-0,557; 0,425)
Emotionales Befinden									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 66,250 29,799	1,890 3,721	27	21 80,556 15,215	9,181 3,993	-7,292 (-17,90; 3,314); 0,1718	-0,419 (-1,038; 0,201)
	≥ 65 Jahre	39	33 79,545 18,292	7,940 2,836	37	32 75,000 24,775	0,570 3,379	7,369 (-1,477; 16,216); 0,1002	0,417 (-0,075; 0,909)
	Geschlecht								
	männlich	38	32 75,000 25,312	1,786 2,788	41	32 76,042 25,022	-1,423 3,157	3,209 (-5,066; 11,484); 0,4397	0,191 (-0,300; 0,682)
	weiblich	25	21 73,810 22,249	9,001 3,781	23	21 78,968 15,051	12,909 4,295	-3,908 (-15,94; 8,123); 0,5128	-0,212 (-0,819; 0,395)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Physische Funktion									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	38	32 77,917 15,560	2,359 2,073	41	32 77,292 24,355	-1,185 2,370	3,544 (-2,682; 9,770); 0,2586	0,282 (-0,210; 0,775)
	weiblich	25	21 77,143 20,393	10,623 2,708	23	21 77,460 17,445	8,423 3,134	2,200 (-6,411; 10,811); 0,6071	0,165 (-0,441; 0,771)
PCYC- 1112- CA	Region								
	USA/ Austra- lien	25	21 77,778 19,926	5,833 1,965	26	24 77,500 22,741	7,496 2,194	-1,663 (-7,608; 4,281); 0,5746	-0,168 (-0,754; 0,419)
	Europa	38	32 77,500 15,952	2,973 2,508	38	29 77,241 21,196	0,096 3,007	2,877 (-4,787; 10,542); 0,4537	0,190 (-0,313; 0,694)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 81,754 19,008	8,060 2,433	29	23 76,522 16,189	0,509 2,662	7,551 (0,090; 15,011); 0,0474	0,641 (0,017; 1,264)
	≥ 5 cm	39	34 75,294 19,036	2,387 2,347	35	30 78,00 25,380	4,645 2,830	-2,257 (-9,607; 5,092); 0,5398	-0,156 (-0,647; 0,336)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	5	4 81,667 21,344	3,082 5,588	5	5 92,000 10,954	10,716 6,614	-7,634 (-27,90; 12,633) 0,3644	-0,573 (-1,922; 0,775)
	> 3,5 mg/L	58	49 77,279 17,316	5,121 1.742	59	48 75,833 22,030	2,492 2.102	2,630 (-2,753; 8,013) 0,3337	0,196 (-0,203; 0,595)
Kognitive Funktion									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	24	20 76,667 24,423	-1,871 2,791	27	21 88,889 14,272	-0,482 3,007	-1.389 (-9,567; 6,789) 0,7326	-0,106 (-0,719; 0,507)
	≥ 65 Jahre	39	33 82,323 22,415	2,623 1,747	37	32 79,161 17,961	-0,303 2,179	2,926 (-2,652; 8,505) 0,2981	0,262 (-0,227; 0,750)
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung								
	0	21	19 86,842 18,070	-1,884 1,863	27	22 81,818 17,750	-7,171 2,029	5,287 (-0,349; 10,923) 0,0651	0,597 (-0,031; 1,225)
	1	42	34 76,471 (24,998)	3,491 1,987	37	31 83,871 16,933	4,727 2,462	-1,236 (-7,391; 4,919) 0,6895	-0,098 (-0,585; 0,389)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 87,719 18,293	3,460 2,234	29	23 84,783 15,822	-0,946 2,464	4,406 (-2,464; 11,276) 0,2026	0,405 (-0,209; 1,019)
	≥ 5 cm	39	34 75,980 24,684	-0,120 1,835	35	30 81,667 18,231	-0,809 2,321	0689 (-5,327; 6,706) 0,8192	0,059 (-0,432; 0,550)
Soziale Funktion									
PCYC- 1112- CA	Geschlecht								
	männlich	38	32 75,521 26,769	2,146 2,923	41	32 71,875 30,655	2,450 3,382	-0,304 (-9,083; 8,474) 0,9449	-0,017 (-0,507; 0,473)
	weiblich	25	21 73,810 26,652	21,855 3,273	23	21 68,254 25,769	14,909 3,828	6,946 (-3,582; 17,473) 0,1889	0,428 (-0,184; 1,040)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	24	19 81,579 21,441	15,560 2,855	29	23 67,391 28,638	8,642 3,140	6,918 (-1,888; 15,723) 0,1196	0,499 (-0,119; 1.116)
	≥ 5 cm	39	34 71,078 28,518	6,087 3,344	35	30 72,778 28,862	5,548 4,090	0,539 (-9,937; 11,015) 0,9181	0.026 (-0,465; 0,517)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Subpopulation doppelt refraktär									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 58,333 (25,944)	5,246 4,214	7	5 75,000 11,785	21,371 8,447	-16,12 (-35,24; 2,995) 0,0932	-0,987 (-2,060; 0,087)
	≥ 5 cm	18	16 56,771 18,812	11,324 2,156	18	11 51,515 20,689	3,927 3,058	7,397 (0,272; 14,521) 0,0425	0,806 (0,006; 1,605)
Emotionales Befinden									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	15	13 83,333 17,678	4,175 5,090	13	8 86,458 11,732	10,620 5,971	-6,445 (-17,91; 5,025) 0,2519	-0,364 (-1,253; 0,524)
	≥ 65 Jahre	19	17 80,392 15,850	-2,165 3,178	12	8 87,500 14,086	3,384 5,185	-5,548 (-17,93; 6,838) 0,3634	-0,412 (-1,261; 0,437)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Physische Funktion									
PCYC- 1112- CA	Alter								
	< 65 Jahre	15	13 86,154 11,373	8,081 5,737	13	8 65,833 27,007	-7,212 6,705	15,293 (2,201; 28,385) 0,0243	0,768 (-0,154; 1,682)
	≥ 65 Jahre	19	17 78,824 15,676	1,157 2,560	12	8 79,167 7,507	2,557 4,451	-1.400 (-11,93; 9,127) 0,7875	-0,126 (-0,967; 0,715)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 83,810 16,270	-1,165 2,956	7	5 84,000 5,963	6,929 5,511	-8,095 (-20,83; 4,644) 0,1984	-0,720 (-1,769; 0,330)
	≥ 5 cm	18	16 80,417 12,524	7,024 3,595	18	11 67,273 22,599	-4,514 4,628	11,532 (0,429; 22,648) 0,0423	0,787 (-0,011; 1,585)
Kognitive Funktion									
PCYC- 1112- CA	Ethnizität								
	kaukasisch	26	23 84,058 14,632	2,336 1,811	3	14 84,524 15,281	2,111 2,749	0,225 (-6,092; 6,541) 0,9433	0,024 (-0,640; 0,689)
	nicht kaukasi- sch	8	7 76,190 23,288	-2,435 16,391	3	2 91,667 11,785	4,623 11,516	-7,058 (-49,65; 35,532) 0,6932	-0,168 (-1,742; 1,406)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 83,333 14,907	5,944 5,721	2	2 75,000 11,785	12,963 8,957	-7,019 (-30,18; 16,145) 0,4569	-0,499 (-2,124; 1,126)
	≥ 3	28	24 81,944 17,663	0,389 1,952	23	14 86,905 14,876	0,013 3,002	0,376 (-6,453; 7,205) 0,9124	0,037 (-0,622; 0,696)
	del17p								
	ja	9	8 87,500 14,773	1,797 2,342	7	5 90,000 9,129	8,678 4,805	-6,880 (-19,32; 5,556) 0,2521	-0,840 (-2,011; 0,331)
	nein	25	22 80,303 17,545	0,422 2,146	18	11 83,333 16,667	-0,029 3,290	0,452 (-7,402; 8,305) 0,9082	0,044 (-0,680; 0,768)

Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1112-CA

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Gesamtpopulation									
Rollenfunktion									
PCYC- 1112- CA	Region								
	USA/ Austra- lien	96	85 75,490 25,793	3,387 1,842	96	81 76,749 25,232	5,111 2,022	-1,725 (-6,630; 3,180) 0,4886	-0,098 (-0,403; 0,206)
	Europa	99	83 71,084 28,165	1,656 2,190	100	79 68,776 30,821	2,195 2,450	-0,538 (-6,783; 5,706) 0,8650	-0,026 (-0,334; 0,282)
Emotionales Befinden									
PCYC- 1112- CA	Ethnizität								
	kaukasisch	174	151 81,954 20,148	2,990 1,108	177	142 80,262 19,041	0,842 1,233	2,148 (-0,889; 5,186) 0,1650	0,152 (-0,077; 0,381)
	nicht kaukasi- sch	21	17 80,392 16,910	9,707 3,744	19	18 76,389 22,552	12,994 3,908	-3,288 (-13,79; 7,214) 0,5261	-0,206 (-0,871; 0,458)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Physische Funktion									
PCYC- 1112- CA	Region								
	USA/ Austra- lien	96	85 80,471 18,766	4,363 1,086	96	81 83,292 19,780	3,198 1,181	1,165 (-1,732; 4,063) 0,4284	0,133 (-0,191; 0,418)
	Europa	99	83 78,394 18,230	2,503 1,509	100	79 75,612 21,692	1,361 1,668	1,142 (-3,113; 5,397) 0,5968	0,080 (-0,228; 0,388)
Subpopulation del17p									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
PCYC- 1112- CA	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	5	4 68,750 32,185	19,966 5,127	5	5 78,333 9,501	15,691 7,951	4,274 (-16,20; 24,753) 0,6435	0,285 (-1,039; 1,608)
	> 3,5 mg/L	58	49 59,014 21,029	10,363 2,118	59	48 62,847 21,537	9,220 2,652	1,143 (-5,643; 7,930) 0,7386	0,068 (-0,330; 0,466)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Emotionales Befinden									
PCYC-1112-CA	Ethnizität								
	kaukasisch	56	49 75,000 24,056	4,615 2,303	56	45 77,037 20,883	-0,610 2,812	5,226 (-1,957; 12,409) 0,1515	0,300 (-0,107; 0,707)
	nicht kaukasisch	7	4 68,750 24,884	12,857 2,978	8	8 78,125 26,329	21,227 3,094	-8,370 (-18,31; 1,570) 0,0893	-1,043 (-2,237; 0,241)
Kognitive Funktion									
PCYC-1112-CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	27	23 77,536 26,404	-3,275 2,145	36	30 82,778 16,072	-0,819 2,258	-2,456 (-8,853; 3,940) 0,4435	-0,214 (-0,753; 0,331)
	≥ 3	36	30 82,222 20,498	4,058 1,929	28	23 83,333 18,803	-0,415 2,618	4,473 (-2,064; 11,010) 0,1752	0,392 (-0,156; 0,941)
	Vortherapie mit Alemtuzumab								
	ja	19	18 82,407 23,201	4,250 2,881	13	10 95,000 8,051	8,317 3,948	-4,066 (-13,93; 5,797) 0,4047	-0,333 (-1,111; 0,446)
	nein	44	35 79,048 23,341	-0,762 1,742	51	43 80,233 17,539	-3,145 1,879	2,418 (-2,744; 7,581) 0,3534	0,212 (-0,236; 0,659)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Subpopulation doppelt refraktär									
Rollenfunktion									
PCYC- 1112- CA	Anzahl Vortherapien								
	< 3	6	6 72,222 40,369	8,088 7,267	2	2 75,000 11,785	35,624 10,403	-27,54 (-62,42; 7,348) 0,0845	-1,552 (-3,376; 0,272)
	≥ 3	28	24 73,611 25,498	6,619 3,214	23	14 66,667 20,672	-2,080 4,935	8,699 (-2,633; 20,031) 0,1287	0,522 (-0,148; 1,192)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 75,000 30,487	1,581 4,983	7	5 80,000 18,257	17,857 10,415	-16,28 (-40,89; 8,334) 0,1779	-0,832 (-1,897; 0,226)
	≥ 5 cm	18	16 71,857 27,025	9,227 3,916	18	11 62,121 18,395	-0,221 5,272	9,448 (-3,002; 21,899) 0,1313	0,580 (-0,204; 1,365)
	del11q								
	ja	12	11 66,667 29,814	10,275 3,041	5	2 66,667 0,000	-20,07 7,128	30,343 (13,930; 46,757) 0,0011	2,998 (1,039; 4,956)
	nein	22	19 77,193 27,336	4,581 4,081	20	14 67,857 21,147	7,634 5,838	-3,053 (-17,89; 11,783) 0,6753	-0,157 (-0,848; 0,534)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Physische Funktion									
PCYC-1112-CA	del11q								
	ja	12	11 77,576 14,689	7,229 3,663	5	2 53,333 47,140	-19,65 8,371	26,876 (7,602; 46,150) 0,0092	2,207 (0,441; 3,973)
	nein	22	19 84,561 13,708	2,231 2,699	20	14 75,238 15,564	0,021 3,767	2,21 (-7,243; 11,664) 0,6355	0,174 (-0,518; 0,866)
Kognitive Funktion									
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	Stadium 0-II	18	15 82,222 21,331	-2,342 3,816	12	8 85,417 16,517	-0,654 5,546	-1,688 (-11,74; 8,364) 0,7318	-0,113 (-0,972; 0,746)
	Stadium III-IV	16	15 82,222 11,729	5,194 1,618	13	8 85,417 13,909	7,919 2,913	-2,726 (-9,577; 4,126) 0,4236	-0,395 (-1,261; 0,471)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	16	14 82,143 20,111	4,538 2,149	7	5 93,333 14,907	16,708 3,933	-12,17 (-21,10; -3,242) 0,0099	-1,495 (-2,633; -0,357)
	≥ 5 cm	18	16 82,292 14,232	-2,498 2,626	18	11 81,818 13,853	-2,306 3,627	-0,192 (-8,677; 8,292) 0,9636	-0,017 (-0,785; 0,750)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
PCYC-1112-CA	del11q								
	ja	12	11 75,758 18,803	-1,763 3,470	5	2 66,667 0,000	-12,61 7,898	10,850 (-7,406; 29,107) 0,2254	0,941 (-0,616; 2,498)
	nein	22	19 85,965 14,972	1,744 1,716	20	14 88,095 13,757	5,762 2,457	-4,019 (-9,988; 1,951) 0,1809	-0,491 (-1,192; 0,210)
Soziale Funktion									
PCYC-1112-CA	Anzahl Vorthérapien								
	< 3	6	6 83,333 18,257	11,445 3,157	2	2 75,000 11,785	33,501 4,680	-22,06 (-34,79; -9,318) 0,0071	-2,853 (-5,124; -0,583)
	≥ 3	28	24 74,306 28,224	7,524 2,856	23	14 60,714 23,211	0,431 4,509	7,093 (-3,385; 17,570) 0,1795	0,473 (-0,195; 1,141)

Nebenwirkungen**Gesamtpopulation**

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte), Studie PCYC-1112-CA, Gesamtpopulation, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieab- bruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC- Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,1841	0,4225	0,6739	0,2589	0,3104
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,0187	0,1941	0,4289	0,2414	0,0265
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2377	0,7901	0,4437	0,2633	0,5845
Region (USA vs. Australien vs. Europa)	0,8902	0,0394	k. A.	0,2253	0,1507
RAI-Stadium bei Scree- ning (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,3811	0,8718	0,7502	0,4469	0,6946
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,0074	0,0099	0,1296	0,4694	0,2901
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2606	0,9703	0,1256	0,4441	0,2157
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,9871	0,9133	0,5137	0,7424	0,6674
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,0083	0,5840	0,5463	0,0817	0,8484
Vorthérapie mit Alem- tuzumab (ja vs. nein)	0,6848	0,0063	0,4657	0,7819	0,0350
del17p (ja vs. nein)	0,2765	0,8931	0,0647	0,4377	0,6975
del11q (ja vs. nein)	0,1815	0,3048	0,0638	0,8770	0,2503
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,9819	0,1658	0,2036	0,0630	0,8516

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p -Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt jegliches UE ($p = 0,1841$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt jegliches SUE ($p = 0,1941$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte jegliches UE ($p = 0,0187$) und jegliches UE $\geq$ CTC Grad 3 ($p = 0,0265$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region beim Endpunkt jegliches UE $\geq$ CTC Grad 3 ($p = 0,1507$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliches SUE ($p = 0,0394$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten ($p = 0,1296$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte jegliches UE ($p = 0,0074$) und jegliches SUE ($p = 0,0099$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt UE, die Therapieabbruch führten ($p = 0,1256$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt UE, die zum Tod führten ($p = 0,0817$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliches UE ($p = 0,0083$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Vorthherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vorthherapie mit Alemtuzumab zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE ($p = 0,0063$) und jegliches UE $\geq$ CTC Grad 3 ($p = 0,0350$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del17p

Für die Subgruppenanalyse nach del17p zeigte sich beim Endpunkt UE, die Therapieabbruch führten ($p = 0,0647$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE ($p = 0,1815$) und UE, die Therapieabbruch führten ($p = 0,0638$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE ($p = 0,1658$) und UE, die Therapieabbruch führten ($p = 0,0630$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkt Nebenwirkungen, Gesamtpopulation, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Gesamtpopulation											
Jegliches UE											
PCYC-1112-CA	Alter										
	< 65	77	77	100,0	74	71	95,9	n. b. (0,000; n. e.) 0,9529	1,042 (0,995; 1,092) 0,1152	0,0405 (-0,0044; 0,0855) 0,0770	0,805 (0,558; 1,161) 0,2457
	≥ 65	118	117	99,2	117	116	99,1	1,009 (0,062; 16,318) 0,9952	1,000 (0,977; 1,024) 1,0000	0,0001 (-0,0234; 0,0236) 0,9952	0,887 (0,665; 1,183) 0,4154
	del11q										
	ja	63	63	100,0	58	56	96,6	n. b. (0,000; n. e.) 0,9412	1,036 (0,987; 1,087) 0,2277	0,0345 (-0,0125; 0,0814) 0,1501	0,772 (0,510; 1,168) 0,2206
	nein	132	131	99,2	133	131	98,5	2,000 (0,179; 22,327) 0,5734	1,008 (0,982; 1,034) 1,0000	0,0075 (-0,0180; 0,0329) 0,5652	0,892 (0,681; 1,169) 0,4081

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches SUE											
PCYC-1112-CA -CA	Geschlecht										
	männlich	129	51	39,5	132	41	31,1	1,451 (0,871; 2,418) 0,1527	1,273 (0,913; 1,774) 0,1570	0,0847 (-0,0308; 0,2003) 0,1506	1,015 (0,669; 1,541) 0,9430
	weiblich	66	30	45,5	59	17	28,8	2,059 (0,979; 4,328) 0,0569	1,578 (0,976; 2,550) 0,0657	0,1664 (-0,0003; 0,3331) 0,0504	1,277 (0,701; 2,326) 0,4246
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>										
	≤ 3,5 mg/L	42	12	28,6	46	12	26,1	1,133 (0,443; 2,898) 0,7938	1,095 (0,554; 2,166) 0,8151	0,0248 (-0,1616; 0,2113) 0,7940	1,042 (0,467; 2,322) 0,9202
	> 3,5 mg/L	153	69	45,1	145	46	31,7	1,768 (1,102; 2,837) 0,0182	1,422 (1,057; 1,911) 0,0235	0,1337 (0,0244; 0,2431) 0,0165	1,101 (0,755; 1,606) 0,6180
UE, die zum Therapieabbruch führten											
PCYC-1112-CA	ECOG Performance-Status bei Randomisierung										
	0	79	9	11,4	78	4	5,1	2,379 (0,701; 8,075) 0,1647	2,222 (0,714; 6,915) 0,2462	0,0626 (-0,0228; 0,1481) 0,1509	1,907 (0,583; 6,242) 0,2857
	1	116	7	6,0	113	12	10,6	0,541 (0,205; 1,427) 0,2141	0,568 (0,232; 1,391) 0,2377	-0,0458 (-0,1173; 0,0256) 0,2085	0,423 (0,164; 1,093) 0,0756

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
PCYC-1112-CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)										
	< 5 cm	71	4	5,6	91	4	4,4	1,299 (0,313; 5,383) 0,7188	1,282 (0,332; 4,948) 1,0000	0,0124 (-0,0558; 0,0806) 0,7219	1,172 (0,293; 4,688) 0,8222
	≥ 5 cm	124	12	9,7	100	12	12,0	0,786 (0,337; 1,834) 0,5770	0,806 (0,379; 1,717) 0,6655	-0,0232 (-0,1055; 0,0590) 0,5799	0,619 (0,276; 1,388) 0,2445
	del17p										
	ja	63	3	4,8	62	7	11,3	0,393 (0,097; 1,595) 0,1912	0,422 (0,114; 1,557) 0,2054	-0,0653 (-0,1600; 0,0294) 0,1767	0,359 (0,093; 1,394) 0,1390
	nein	132	13	9,8	129	9	7,0	1,457 (0,600; 3,536) 0,4060	1,412 (0,625; 3,188) 0,5054	0,0287 (-0,0385; 0,0959) 0,4023	1,128 (0,478; 2,662) 0,7840
	del11q										
	ja	63	5	7,9	58	5	8,6	0,914 (0,250; 3,334) 0,8914	0,921 (0,281; 3,018) 1,0000	-0,0068 (-0,1052; 0,0915) 0,8915	0,647 (0,183; 2,288) 0,4995
	nein	132	11	8,3	133	11	8,3	1,008 (0,421; 2,413) 0,9853	1,008 (0,453; 2,243) 1,0000	0,006 (-0,0658; 0,0671) 0,9853	0,840 (0,361; 1,951) 0,6850

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
UE, die zum Tod führten											
PCYC-1112-CA	Refraktäre Erkrankung										
	ja	87	6	6,9	84	9	10,7	0,617 (0,210; 1,817) 0,3812	0,644 (0,240; 1,730) 0,4270	-0,0382 (-0,1231; 0,0467) 0,3782	0,483 (0,170; 1,371) 0,1717
	nein	108	6	5,6	107	7	6,5	0,840 (0,273; 2,588) 0,7618	0,849 (0,295; 2,444) 0,7834	-0,0099 (-0,0736; 0,0539) 0,7616	0,671 (0,221; 2,032) 0,4802
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>										
	≤ 3,5 mg/L	42	2	4,8	46	6	13,0	0,333 (0,063; 1,752) 0,1944	0,365 (0,078; 1,711) 0,2701	-0,0828 (-0,1995; 0,0339) 0,1643	0,285 (0,055; 1,470) 0,1338
	> 3,5 mg/L	153	10	6,5	145	10	6,9	0,944 (0,381; 2,340) 0,9011	0,948 (0,406; 2,210) 1,0000	-0,0036 (-0,0605; 0,0533) 0,9011	0,724 (0,298; 1,754) 0,4740
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
PCYC-1112-CA	Region										
	USA	96	54	56,3	93	37	39,8	1,946 (1,091; 3,471) 0,0242	1,414 (1,041; 1,920) 0,0290	0,1647 (0,0241; 0,3052) 0,0216	1,303 (0,853; 1,989) 0,2202
	Australien	11	6	54,5	18	10	55,6	0,960 (0,213; 4,335) 0,9577	0,982 (0,498; 1,937) 1,0000	-0,0101 (-0,3833; 0,3631) 0,9577	0,949 (0,334; 2,695) 0,9222
	Europa	58	51	58,0	80	43	53,8	1,186 (0,644; 2,183) 0,5836	1,078 (0,823; 1,413) 0,6417	0,0420 (-0,1082; 0,1923) 0,5834	0,875 (0,579; 1,322) 0,5263

Tabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, Endpunkt Nebenwirkungen, Gesamtpopulation, 9-Monats-Datenschnitt

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Gesamtpopulation											
Jegliches UE											
PCYC-1112-CA	Geschlecht										
	männlich	129	129	100,0	132	128	97,0	n. b. (0,000; n. e.) 0,9465	1,031 (1,001; 1,063) 0,1222	0,0303 (0,0011; 0,0595) 0,0423	0,777 (0,588; 1,025) 0,0745
	weiblich	66	65	98,5	59	59	100,0	0,000 (0,000; n. b.) 0,9607	0,985 (0,956; 1,015) 1,0000	-0,0152 (-0,0446; 0,0143) 0,3136	1,005 (0,678; 1,490) 0,9800
PCYC-1112-CA	ECOG Performance-Status bei Randomisierung										
	0	79	78	98,7	78	75	96,2	3,120 (0,317; 30,656) 0,3292	1,027 (0,9676; 1,080) 0,3670	0,0258 (-0,0235; 0,0751) 0,3048	0,682 (0,473; 0,985) 0,0411
	1	116	116	100,0	113	112	99,1	n. b. (0,000; n. b.) 0,9591	1,009 (0,992; 1,027) 0,4934	0,0088 (-0,0084; 0,0261) 0,3152	1,037 (0,777; 1,385) 0,8054

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
PCYC-1112-CA	Refraktäre Erkrankung										
	ja	87	86	98,9	84	81	96,4	3,185 (0,325; 31,238) 0,3201	1,025 (0,978; 1,074) 0,3619	0,0242 (-0,0214; 0,0698) 0,2976	0,663 (0,470; 0,935) 0,0192
	nein	108	108	100,0	107	106	99,1	n. b. (0,000; n. b.) 0,9593	1,009 (0,991; 1,028) 0,4977	0,0093 (-0,0089; 0,0276) 0,3150	1,092 (0,806; 1,481) 0,5704
Jegliches SUE											
PCYC-1112-CA	Region										
	USA	96	36	37,5	93	20	21,5	2,190 (1,150; 4,172) 0,0171	1,744 (1,094; 2,780) 0,0175	0,1599 (0,0321; 0,2878) 0,0142	1,367 (0,788; 2,373) 0,2657
	Australien	11	4	36,4	18	7	38,9	0,898 (0,190; 4,237) 0,8918	0,935 (0,353; 2,474) 1,0000	-0,0253 (-0,3879; 0,3374) 0,8914	0,748 (0,209; 2,680) 0,6562
	Europa	88	41	46,6	80	31	38,8	1,379 (0,746; 2,549) 0,3056	1,202 (0,843; 1,715) 0,3502	0,0784 (-0,0708; 0,2276) 0,3030	0,956 (0,595; 1,536) 0,8533

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
PCYC-1112-CA	ECOG Performance-Status bei Randomisierung										
	0	79	29	36,7	78	16	20,5	2,247 (1,099; 4,595) 0,0264	1,790 (1,060; 3,022) 0,0338	0,1620 (0,0229; 0,3010) 0,0224	1,694 (0,917; 3,131) 0,0923
	1	116	52	44,8	113	42	37,2	1,374 (0,810; 2,330) 0,2393	1,206 (0,882; 1,650) 0,2827	0,0766 (-0,0504; 0,2036) 0,2372	0,841 (0,554; 1,275) 0,4140
	Vortherapie mit Alemtuzumab										
	ja	40	20	50,0	32	10	31,3	2,200 (0,833; 5,809) 0,1116	1,600 (0,878; 2,916) 0,1498	0,1875 (-0,0357; 0,4107) 0,0996	1,754 (0,818; 3,759) 0,1488
	nein	155	61	39,4	159	48	30,2	1,501 (0,940; 2,395) 0,0888	1,304 (0,959; 1,772) 0,0976	0,0917 (-0,0133; 0,1966) 0,0868	0,958 (0,652; 1,406) 0,8250
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
PCYC-1112-CA	Geschlecht										
	männlich	129	66	51,2	132	62	47,0	1,183 (0,728; 1,922) 0,4985	1,089 (0,850; 1,395) 0,5368	0,0419 (-0,0793; 0,1631) 0,4977	0,940 (0,661; 1,337) 0,7309
	weiblich	66	45	68,2	59	28	47,5	2,372 (1,146; 4,911) 0,0200	1,437 (1,048; 1,969) 0,0288	0,2072 (0,0374; 0,3771) 0,0168	1,303 (0,808; 2,100) 0,2774

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
PCYC- 1112- CA	Vorthherapie mit Alemtuzumab										
	ja	40	27	67,5	32	15	46,9	2,354 (0,902; 6,142) 0,0802	1,440 (0,940; 2,207) 0,0957	0,2063 (-0,0195; 0,4320) 0,0733	1,694 (0,895; 3,205) 0,1052
	nein	155	84	54,2	159	75	47,2	1,325 (0,850; 2,065) 0,2137	1,149 (0,923; 1,430) 0,2170	0,0702 (-0,0401; 0,1806) 0,2121	0,930 (0,677; 1,277) 0,6527

Subpopulation del17p

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p, 9-Monats-Datenschnitt

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,9363	0,7235	0,9943	0,2812	0,7025
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,4381	0,3581	0,9186	0,956	0,2628
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,0948	0,7011	0,9998	0,994	0,4152
Region (USA vs. Australien vs. Europa)	0,6013	0,3855	1,0	0,975	0,4276
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,6236	0,7837	0,9929	0,999	0,517
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,4209	0,747	0,1585	0,6852	0,5372
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,9472	0,8579	0,1394	0,9499	0,2904
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2998	0,5055	0,993	0,3354	0,0511
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,1352	0,6794	0,2336	0,4523	0,2842
Vorthérapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,5575	0,195	0,2029	0,6969	0,3061
del11q (ja vs. nein)	0,6567	0,945	0,9938	0,5658	0,5076
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,5651	0,7633	0,3126	0,7171	0,8848

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Subpopulation del17p, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zum 9-Monatsdatenschnitt vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,0948$) auf eine Effektmodifikation bezogen auf den Endpunkt jegliches unerwünschtes Ereignis.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung ($p = 0,1585$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Anzahl der Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Vortherapien ($p = 0,1394$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse ($p = 0,0511$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt jegliches unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung ($p = 0,1352$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt jegliches unerwünschtes Ereignis.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapien mit Alemtuzumab ($p = 0,195$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Für Subpopulation del17p zeigten sich bei den Subgruppenanalysen keine Belege für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-182: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$) bei dem Endpunkt Nebenwirkungen für die Subpopulation del17p der Studie PCYC-1112-CA (9-Monatsdatenschnitt).

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Subpopulation del17p											
Jegliches UE											
PCYC-1112-CA	Ethnizität										
	Weiß	56	56	100	54	52	96,3	n. b. (0,0; n. b) 0,942	1,038 (0,986; 1,094) 0,2387	0,037 (-0,0133; 0,087) 0,1495	1,136 (0,733; 1,76) 0,5682
	Nicht weiß	7	7	100	8	8	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,246 (0,055; 1,096); 0,0659
PCYC-1112-CA	Refraktäre Erkrankung										
	ja	26	26	100	25	24	96,0	n. b. (0,0; n. b.); 0,9589	1,042 (0,962; 1,128); 0,4902	0,04 (-0,037; 0,117); 0,3074	0,632 (0,326; 1,224); 0,1737
	nein	37	37	100	37	36	97,3	n. b. (0,0; n. b.); 0,9594	1,028 (0,974; 1,084); 0,4902	0,027 (-0,025; 0,079); 0,3107	1,32 (0,762; 2,287); 0,3225

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches SUE											
PCYC-1112-CA	Vortherapie mit Alemtuzumab										
	ja	19	8	42,1	13	2	15,4	4,0 (0,688; 23,26); 0,1227	2,737 (0,689; 10,874); 0,1408	0,2672 (-0,029; 0,563); 0,0771	2,51 (0,526; 11,988); 0,2486
	nein	44	19	43,2	49	19	38,8	1,2 (0,524; 2,747); 0,6662	1,114 (0,683; 1,815); 0,679	0,0441 (-0,156; 0,244); 0,666	0,655 (0,337; 1,271); 0,2107
UE, die zum Therapieabbruch führten											
PCYC-1112-CA	ECOG <i>Performance</i> Status bei Randomisierung										
	0	21	2	9,5	25	2	8,0	1,211 (0,156; 9,422); 0,8552	1,19 (0,183; 7,741); 1,0	0,0152 (-0,149; 0,1798); 0,856	1,11 (0,156; 7,883); 0,917
	1	42	1	2,4	37	5	13,5	1,156 (0,017; 1,404); 0,0974	1,176 (0,022; 1,44); 0,0931	-0,1113 (-0,231; 0,008); 0,0677	0,142 (0,016; 1,227); 0,076
PCYC-1112-CA	Anzahl Vortherapien										
	< 3	27	2	7,4	34	2	5,9	1,28 (0,168; 9,732); 0,8115	1,259 (0,19; 8,367); 1,0	0,0153 (-0,111; 0,142); 0,8133	1,177 (0,164; 8,436); 0,8715
	≥ 3	36	1	2,8	28	5	17,9	0,131 (0,014; 1,199); 0,072	0,156 (0,019; 1,257); 0,0782	-0,1508 (-0,303; 0,000); 0,0513	0,122 (0,014; 1,048); 0,0553

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
PCYC- 1112- CA	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)										
	< 5 cm	24	15	62,5	28	12	42,9	2,222 (0,729; 6,776); 0,1604	1,458 (0,86; 2,473); 0,1773	0,1964 (-0,070; 0,463); 0,1488	1,223 (0,564; 2,649); 0,6105
	≥ 5 cm	39	20	51,3	34	24	70,6	0,439 (0,167; 1,156); 0,0955	0,726 (0,499; 1,057); 0,1018	-0,1931 (-0,412; 0,026); 0,0844	0,46 (0,248; 0,852); 0,0136

Subpopulation doppelt refraktär

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte) Studie PCYC-1112-CA, Subpopulation doppelt refraktär, neun Monats-Datenschnitt.

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5648	0,0854	0,9542	0,9964	0,1216
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,5459	0,7074	0,9951	0,9999	0,4451
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,8429	0,8877	0,9944	0,9985	0,5807
Region (USA vs. Australien vs. Europa)	0,3815	0,9763	0,9031	0,9985	0,5807
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,9765	0,0871	0,8249	0,9956	0,1364
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,6565	0,7528	0,9963	0,9968	0,2282
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1243	0,991	0,9999	0,9998	0,4062
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,197	0,2009	0,995	0,9967	0,487
Vorthérapie mit Alemtuzumab (ja vs. nein)	0,1033	0,9467	0,9948	0,9956	0,7619
del11q (ja vs. nein)	0,1221	0,2445	0,9946	0,999	0,372
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,6116	0,5469	0,7099	0,9968	0,9785

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Subpopulation doppelt refraktär, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zum 9-Monatsdatenschnitt vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ($p = 0,0854$) und jegliches unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei ($p = 0,1216$).

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ($p = 0,0871$) und jegliches unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei ($p = 0,1364$).

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Vortherapien ($p = 0,1243$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten jegliches unerwünschtes Ereignis.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse ($p = 0,197$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten jegliches unerwünschtes Ereignis.

Vortherapie mit Alemtuzumab

Für die Subgruppenanalyse nach Vortherapien mit Alemtuzumab ($p = 0,1033$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten jegliches unerwünschtes Ereignis.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q ($p = 0,1221$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten jegliches unerwünschtes Ereignis.

Für Subpopulation doppelt refraktär zeigten sich bei den Subgruppenanalysen keine Belege für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-184: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$) bei dem Endpunkt Nebenwirkungen für die Subpopulation doppelt refraktär der Studie PCYC-1112-CA (9-Monatsdatenschnitt).

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Subpopulation doppelt refraktär											
Jegliches UE											
PCYC-1112-CA	Anzahl Vorthérapien										
	< 3	6	6	100	2	1	50,0	n. b. (0,0; n. b.) 0,9457	2,0 (0,5; 7,997) 0,25	0,5 (-0,193; 1,0) 0,153	3,201 (0,325; 31,556) 0,319
	≥ 3	28	28	100	22	22	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,656 (0,341; 1,263) 0,2071
PCYC-1112-CA	Vorthérapie mit Alemtuzumab										
	ja	14	14	100	8	8	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,38 (0,124; 1,161); 0,0894
	nein	20	20	100	16	15	93,8	n. b. (0,0; n. b.); 0,9567	0,167 (0,94; 1,211); 0,4444	0,0625 (-0,056; 0,1811); 0,3017	1,204 (0,56; 2,591); 0,634

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
PCYC-1112-CA	del11q										
	ja	12	12	100	4	4	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,292 (0,056; 1,523); 0,144
	nein	22	22	100	20	19	95,0	n. b. (0,0; n. b.); 0,9583	1,053 (0,952; 1,164); 0,4762	0,05 (-0,046; 0,146); 0,3049	0,891 (0,45; 1,764); 0,7395
Jegliches SUE											
PCYC-1112-CA	Alter										
	< 65 Jahre	15	6	40	13	6	46,2	0,778 (0,173; 3,493); 0,743	0,867 (0,369; 2,035); 1,0	-0,0615 (-0,429; 0,306); 0,7426	0,37 (0,109; 1,262); 0,1123
	≥ 65 Jahre	19	12	63,2	11	4	36,4	3,0 (0,642; 14,023); 0,1626	1,737 (0,739; 4,079); 0,2568	0,2679 (-0,0896; 0,6255); 0,1419	1,792 (0,57; 5,63); 0,3179
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>										
	0-II	18	10	55,6	11	3	27,3	3,333 (0,66; 16,847); 0,1453	2,037 (0,713; 5,82); 0,249	0,2828 (-0,066; 0,632); 0,1124	1,854 (0,504; 6,82); 0,3531
	III-IV	16	8	50,0	13	7	53,8	0,857 (0,198; 3,714); 0,8369	0,929 (0,46; 1,874); 1,0	-0,385 (-0,404; 0,327); 0,8365	0,34 (0,098; 1,184); 0,0901

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
PCYC-1112-CA	Alter										
	< 65 Jahre	15	8	53,3	13	8	61,5	0,714 (0,158; 3,231); 0,6621	0,867 (0,457; 1,643); 0,7177	-0,0821 (-0,448; 0,284); 0,66	0,618 (0,227; 1,68); 0,3452
	≥ 65 Jahre	19	15	78,9	11	5	45,5	4,5 (0,89; 22,743); 0,0688	1,737 (0,873; 3,455); 0,1081	0,3349 (-0,012; 0,682); 0,0583	1,71 (0,615; 4,753); 0,3041
PCYC-1112-CA	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>										
	0-II	18	12	66,7	11	4	36,4	3,50 (0,727; 16,847); 0,1182	1,833 (0,786; 4,278); 0,1426	0,303 (-0,055; 0,661); 0,0972	1,893 (0,606; 5,912); 0,2719
	III-IV	16	11	68,8	13	9	69,2	0,978 (0,201; 4,76); 0,9778	0,993 (0,608; 1,622); 1,0	-0,0048 (-0,343; 0,334); 0,9778	0,596 (0,226; 1,57); 0,2948

CLL3001 – Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* wurden Analysen der folgenden Subgruppen durchgeführt: Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI-Stadium, *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung, Anzahl an Vortherapien, *Bulky Disease* (Tumormasse), refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie), 11q-Deletion, β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*, Zytopenie zur *Baseline*, Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*, IgVH-Status, ZAP-70-Wert, CD38-Status, komplex aberranter Karyotyp, Herkunft und Diagnose dargestellt. Als Interaktionstests wurden abhängig vom betrachteten Endpunkt entweder Cox Regressions Modelle mit Interaktionstermen oder Tests auf Homogenität der Effektmaße durchgeführt. Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in Tabelle 4-185, Tabelle 4-213 und Tabelle 4-227 aufgeführt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studie nicht auf Subgruppenanalysen gepowert war und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Resultate sind zudem die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

Die Subgruppenanalysen der Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 beruhen auf Nachberechnungen [Quelle: 68-69; 71-79; 81-95; 97-100; 102-113; 115-118; 144-145].

Mortalität und Morbidität**Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer**

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer, Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben		Progressionsfreies Überleben	Gesamtansprechen	Zeit bis zum Ansprechen	Ansprechdauer
	ITT	RPSFT				
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2221	0,4298	0,2486	0,7829	0,6644	0,6268
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1137	0,1137	0,6953	0,4798	0,1202	0,2160
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9919	0,9587	0,5427	0,7800	0,6371	0,2916
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,6221	0,4948 ^a	0,8782	0,8975	0,5389	0,8326
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV)	0,2089	0,1411^b	0,0080	0,1310	0,5592	0,0441
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,5504	0,6531	0,2555	0,1415	0,9610	0,9986
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,5181	0,4226 ^c	0,7716	0,0525	0,7656	0,8462
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,5952	0,2974	0,5080	0,4920	0,2631	0,5646
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,3864	0,4226	0,8295	0,2144	0,7839	0,7202
del11q (ja vs. nein)	0,0973	0,0887	0,0028	0,0218	0,7594	0,0078

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben		Progres- sionsfreies Überleben	Gesamt- ansprechen	Zeit bis zum An- sprechen	Ansprech- dauer
	ITT	RPSFT				
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,8675	0,9162	0,1411	0,7881	0,0223	0,3319
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,3046	0,4706	0,1434	0,7729	0,8351	0,2274
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9374	0,7772	0,5372	0,7323	0,9428	0,8480
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,1839	0,9872 ^d	0,0140	0,9047	0,5325	0,0005
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,4052	0,4472	0,0197	0,4763	0,9223	0,1203
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,9372	0,5968 ^e	0,1561	0,9684	0,8435	0,4026
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,3056	0,267	0,0366	0,4993	0,6062	0,9784
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,4121	k. A.	0,1598	0,6808	0,6440	0,3258
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,4307	0,3712	0,0728	0,0660	0,2231	0,0351
a: Für RPSFT-Analyse: Europa vs. nicht Europa b: Für RPSFT-Analyse: RAI-Stadium 0-II vs. III-IV c: Für RPSFT-Analyse: 1 vs. > 1 d: Für RPSFT-Analyse: mutiert vs. nicht mutiert e: Für RPSFT-Analyse: negativ vs. positiv						

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten Gesamtüberleben (ITT und RPSFT: $p=0,1137$) und Zeit bis zum Ansprechen ($p=0,1202$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Gesamtüberleben (RPSFT-Analyse, $p=0,1411$) und Gesamtansprechen ($p=0,1310$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben ($p=0,0080$) und Ansprechdauer ($p=0,0441$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p=0,1415$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich beim Endpunkt Gesamtansprechen ($p=0,0525$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Gesamtüberleben (ITT: $p=0,0973$; RPSFT: $p=0,0887$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben ($p=0,0028$), Gesamtansprechen ($p=0,0218$) und Ansprechdauer ($p=0,0078$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreien Überlebens ($p=0,1411$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ($p=0,0223$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zytopenie zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreien Überlebens ($p=0,1434$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt Gesamtüberleben in der ITT-Population ($p=0,1839$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben ($p=0,0140$) und Ansprechdauer ($p=0,0005$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ZAP70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP70-Wert zeigte sich beim Endpunkt Ansprechdauer ($p=0,1203$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p=0,0197$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p=0,1561$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p=0,0366$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p=0,1598$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei den Endpunkten progressionsfreies Überleben ($p=0,0728$) und Gesamtansprechen ($p=0,0660$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Ansprechdauer ($p=0,0351$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-186: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer, Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
Gesamtüberleben (ITT)						
CLL 3001	Geschlecht					
	Männlich	193	n. e.	189	n. e.	0,845 (0,477; 1,500); 0,5657
	Weiblich	96	n. e.	100	n. e.	0,330 (0,120; 0,908); 0,0317
	del11q					
	nein	202	n. e.	224	n. e.	0,835 (0,474; 1,470); 0,5320
	ja	87	n. e.	65	n. e.	0,326 (0,122; 0,870); 0,0253
	IgVH-Status					
	Mutiert	49	n. a.	52	n. e.	2,218 (0,201; 24,458); 0,5155
	nicht mutiert	210	n. e.	208	n. e.	0,528 (0,309; 0,902); 0,0194
	Unbekannt	30	n. e.	29	n. e.	1,964 (0,359; 10,754); 0,4364
Gesamtüberleben (RPSFT)						
CLL 3001	Geschlecht					
	Männlich	193	n. e.	189	n. e.	0,77 (0,39; 1,54); 0,4632
	Weiblich	96	n. e.	100	n. e.	0,25 (0,08; 0,81); 0,0136

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
CLL 3001	RAI-Stadium					
	0-II	6	n. e.	11	n. e.	0,31 (0,11; 0,88); 0,0211
	III-IV	15	n. e.	15	n. e.	0,69 (0,31; 1,54); 0,3652
	del11q					
	Nein	202	n. e.	224	n. e.	0,70 (0,35; 1,39); 0,3051
	Ja	87	n. e.	65	n. e.	0,30 (0,10; 0,91); 0,0251
Progressionsfreies Überleben						
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>					
	≤ 3,5 mg/L	100	n. e.	110	13,902	0,125 (0,066; 0,239); <0,0001
	> 3,5 mg/L	189	n. e.	179	11,344	0,248 (0,175; 0,352); <0,0001
	Zytopenie zur <i>Baseline</i>					
	Nein	167	n. e.	134	13,770	0,168 (0,107; 0,262); <0,0001
	Ja	122	24,852	155	11,344	0,283 (0,187; 0,428); <0,0001
	Herkunft					
	nicht hispanisch	256	n. e.	253	13,311	0,227 (0,166; 0,310); <0,0001
	Andere	33	n. e.	36	16,590	0,081 (0,019; 0,350); 0,0007

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
CLL 3001	Diagnose					
	CLL	257	n. e.	257	13,115	0,193 (0,138; 0,269); <0,0001
	SLL	32	n. e.	32	13,836	0,399 (0,187; 0,853); 0,0178
	CD38-Status					
	Negativ	105	n. e.	129	13,803	0,208 (0,123; 0,349); <0,0001
	Positiv	166	24,852	147	11,541	0,185 (0,123; 0,279); <0,0001
	Unbekannt	18	19,082	13	13,115	n. b.
Zeit bis zum Ansprechen						
CLL 3001	Geschlecht					
	Männlich	193	2,820	189	2,820	0,963 (0,758; 1,222); 0,7548
	Weiblich	96	2,918	100	2,852	0,668 (0,483; 0,926); 0,0154
Ansprechdauer						
CLL 3001	ZAP-70-Wert					
	nicht erhöht	85	n. e.	99	14,525	0,243 (0,115; 0,517); 0,0002
	Erhöht	204	22,066	190	11,016	0,107 (0,064; 0,180); <0,0001

Tabelle 4-187: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR				
			Anzahl	%		An-zahl	%			
Gesamtansprechen										
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>									
	0-I	59	53	89,8	64	44	68,8	4,015 (1,483; 10,870); 0,0062	1,307 (1,085; 1,574); 0,0042	0,2108 (0,0735; 0,3481); 0,0026
	II	98	83	84,7	75	53	70,7	2,297 (1,094; 4,820); 0,0279	1,198 (1,013; 1,418); 0,0258	0,1403 (0,0150; 0,2656); 0,0282
	III	33	26	78,8	43	30	69,8	1,609 (0,559; 4,637); 0,3782	1,129 (0,867; 1,471); 0,3761	0,0902 (-0,1055; 0,2859); 0,3663
	IV	66	55	83,3	76	47	61,8	3,085 (1,392; 6,837); 0,0055	1,348 (1,096; 1,657); 0,0045	0,2149 (0,0735; 0,3564); 0,0029
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung									
	0	125	109	87,2	126	85	67,5	3,286 (1,726; 6,254); 0,0003	1,293 (1,125; 1,485); 0,0002	0,1974 (0,0968; 0,2980); 0,0001
	1	164	130	79,3	163	111	68,1	1,791 (1,085; 2,956); 0,0226	1,164 (1,021; 1,327); 0,0218	0,1117 (0,0170; 0,2064); 0,0208

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

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR				
			Anzahl	%		An-zahl	%			
CLL 3001	Anzahl Vorthérapien									
	< 3	212	179	84,4	217	163	75,1	1,797 (1,109; 2,911); 0,0172	1,124 (1,021; 1,237); 0,0164	0,0932 (0,0178; 0,1686); 0,0155
	≥ 3	77	60	77,9	72	33	45,8	4,171 (2,050; 8,489); <0,0001	1,700 (1,288; 2,245); <0,0001	0,3209 (0,1731; 0,4686); <0,0001
	Diagnose									
	CLL	257	216	84,0	257	172	66,9	2,604 (1,705; 3,975); <0,0001	1,256 (1,135; 1,389); <0,0001	0,1712 (0,0983; 0,2441); <0,0001
	SLL	32	23	71,9	32	24	75,0	0,852 (0,280; 2,587); 0,7773	0,958 (0,714; 1,287); 0,7772	-0,0313 (-0,2475; 0,1850); 0,7770

Tabelle 4-188: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer, Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
Progressionsfreies Überleben						
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>					
	0-I	59	n. e.	64	11,508	0,044 (0,013; 0,142); <0,0001
	II	98	n. e.	75	13,344	0,199 (0,116; 0,342); <0,0001
	III	33	n. e.	43	13,869	0,487 (0,224; 1,061); 0,0703
	IV	66	24,852	76	11,148	0,224 (0,123; 0,409); <0,0001
	del11q					
	Nein	202	24,852	224	13,836	0,274 (0,194; 0,385); <0,0001
	Ja	87	n. e.	65	10,984	0,083 (0,043; 0,163); <0,0001
	ZAP-70-Wert					
	nicht erhöht	85	n. e.	99	14,098	0,373 (0,221; 0,630); 0,0002
	Erhöht	204	n. e.	190	11,344	0,158 (0,108; 0,2309; <0,0001
	IgVH-Status					
	Mutiert	49	n. e.	52	22,000	0,425 (0,187; 0,966); 0,0410
	nicht mutiert	210	n. e.	208	11,279	0,157 (0,109; 0,226); <0,0001
	Unbekannt	30	n. e.	29	13,836	0,422 (0,189; 0,944); 0,0357

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
	komplex aberranter Karyotyp					
	Nein	271	n. e.	270	13,770	0,231 (0,169; 0,315); <0,0001
	Ja	18	n. e.	19	8,475	0,057 (0,012; 0,260); 0,0002
Zeit bis zum Ansprechen						
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>					
	≤ 3,5 mg/L	100	2,885	110	2,852	0,654 (0,478; 0,895); 0,0080
	> 3,5 mg/L	189	2,820	179	2,852	1,023 (0,802; 1,305); 0,8559
Ansprechdauer						
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>					
	0-I	59	n. e.	64	11,049	0,021 (0,003; 0,152); 0,0001
	II	98	n. e.	75	11,016	0,129 (0,063; 0,265); <0,0001
	III	33	n. e.	43	11,115	0,378 (0,146; 0,978); 0,0448
	IV	66	22,066	76	11,770	0,138 (0,057; 0,335); <0,0001
	del11q					
	Nein	202	22,066	224	13,508	0,197 (0,123; 0,315); <0,0001
	Ja	87	n. e.	65	9,082	0,032 (0,011; 0,090); <0,0001

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
CLL 3001	IgVH-Status					
	Mutiert	49	n. e.	52	19,213	0,379 (0,137; 1,050); 0,0619
	nicht mutiert	210	22,066	208	10,951	0,081 (0,048; 0,138); <0,0001
	Unbekannt	30	n. e.	29	13,902	0,595 (0,216; 1,640); 0,3158
	Diagnose					
	CLL	257	22,066	257	11,213	0,126 (0,080; 0,199); <0,0001
	SLL	32	n. e.	32	14,000	0,425 (0,151; 1,195); 0,1046

Tabelle 4-189: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	ORR		Anzahl Studien- teilnehmer	ORR				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
Gesamtansprechen										
CLL 3001	del11q									
	nein	202	165	81,7	224	161	71,9	1,745 (1,101; 2,765); 0,0178	1,136 (1,023; 1,262); 0,0171	0,0981 (0,0186; 0,1775); 0,0155
	ja	87	74	85,1	65	35	53,8	4,879 (2,270; 10,485); <0,0001	1,580 (1,240; 2,012); <0,0001	0,3121 (0,1696; 0,4546); <0,0001

Krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 GradTabelle 4-190: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad, Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Nachtschweiß	Fieber	Gewichtsverlust	Abdominale Schmerzen	Anorexie
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8522	0,5687	0,4176	0,3314	0,1756	0,7909
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8893	0,5276	0,0153	0,8468	0,6643	0,0875
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,7480	0,6828	1,0000	0,4042	0,5524	0,8109
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9017	0,6938	0,8147	0,4689	0,6669	0,8899
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,4524	0,2345	0,3512	0,3208	0,0480	0,9663
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,7169	0,1449	0,4180	0,2638	0,8302	0,9508
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4103	0,4627	0,0794	0,7866	0,6403	0,2896
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,0368	0,3536	0,3004	0,8638	0,8376	0,8686
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,6719	0,6340	0,0327	0,3725	0,2599	0,7595
del11q (ja vs. nein)	0,1302	0,6547	0,1811	0,7863	0,4975	0,3671

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Nacht- schweiß	Fieber	Gewichts- verlust	Abdominale Schmerzen	Anorexie
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,1068	0,4841	0,7363	0,3178	0,8050	0,7629
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,8850	0,5172	0,1642	0,2160	0,3347	0,4385
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9733	0,7438	0,4048	0,3968	0,0456	0,6268
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,5781	0,6743	0,9099	0,3839	0,5867	0,5262
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,7651	0,6813	0,4890	0,3518	0,6334	0,1449
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,2666	0,0578	0,3268	0,9361	0,9813	0,2504
Komplex aber- ranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,2329	0,0988	0,5659	0,1866	0,9645	0,1449
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,7129	0,2039	0,9679	0,3311	0,6310	0,9759
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,0371	0,8765	0,2905	0,3022	0,2686	0,4535

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt abdominale Schmerzen (p = 0,1756) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Anorexie ($p = 0,0875$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Fieber ($p = 0,0153$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt abdominale Schmerzen ($p = 0,0480$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status zur Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt Nachtschweiß ($p = 0,1449$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich beim Endpunkt Fieber ($p = 0,0794$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,0368$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Fieber ($p = 0,0327$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p = 0,1302$) und Fieber ($p = 0,1811$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,1068$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Fieber ($p = 0,1642$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt abdominale Schmerzen ($p = 0,0456$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich beim Endpunkt Anorexie ($p = 0,1449$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt Nachtschweiß ($p = 0,0578$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich bei den Endpunkten Nachtschweiß ($p = 0,0988$), Gewichtsverlust ($p = 0,1866$) und Anorexie ($p = 0,1449$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,0371$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-191: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Studie CLL3001

Stu-die	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE					
			An- zahl	%		An- zahl	%				
Fatigue											
CLL 3001	del11q										
	nein	202	106	52,5	224	108	48,2	1,186 (0,810; 1,735); 0,3802	1,088 (0,901; 1,315); 0,3845	0,043 (-0,0524; 0,1376); 0,3793	0,936 (0,702; 1,247); 0,6506
	ja	87	38	43,7	65	35	53,8	0,665 (0,348; 1,268); 0,2153	0,811 (0,584; 1,126); 0,2519	-0,102 (-0,2615; 0,0582); 0,2125	0,996 (0,594; 1,672); 0,9889
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>										
	≤ 3,5 mg/L	100	47	47,0	110	61	55,5	0,712 (0,414; 1,227); 0,2214	0,848 (0,649; 1,107); 0,2689	-0,085 (-0,2194; 0,0503); 0,2193	0,819 (0,548; 1,226); 0,3327
	> 3,5 mg/L	189	97	51,3	179	82	45,8	1,247 (0,828; 1,879); 0,2905	1,120 (0,907; 1,384); 0,2987	0,055 (-0,0469; 0,1571); 0,2895	1,009 (0,729; 1,395); 0,9584

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

Stu-die	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE					
			An- zahl	%		An- zahl	%				
Nachtschweiß											
CLL 3001	ECOG Performance-Status bei Randomisierung										
	0	125	34	27,2	126	42	33,3	0,747 (0,435; 1,283); 0,2910	0,816 (0,559; 1,191); 0,3367	-0,061 (-0,1747; 0,0521); 0,2891	1,458 (0,855; 1,487); 0,1665
	1	164	98	59,8	163	86	52,8	1,329 (0,858; 2,060); 0,2027	1,133 (0,935; 1,372); 0,2209	0,070 (-0,0373; 0,1772); 0,2012	1,077 (0,781; 1,487); 0,6505
	CD38-Status										
	negativ	105	37	35,2	129	57	44,2	0,687 (0,404; 1,168); 0,1657	0,797 (0,577; 1,102); 0,1816	-0,089 (-0,2148; 0,0358); 0,1615	0,991 (0,616; 1,595); 0,9710
	positiv	166	81	48,8	147	65	44,2	1,202 (0,770; 1,877); 0,4180	1,104 (0,869; 1,402); 0,4291	0,046 (-0,0648; 0,1564); 0,4172	1,532 (1,057; 2,220); 0,0243
	unbekannt	18	14	77,8	13	6	46,2	4,083 (0,861; 19,371); 0,0765	1,685 (0,891; 3,186); 0,1277	0,316 (-0,0159; 0,6484); 0,0620	0,381 (0,117; 1,244); 0,1100
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	127	46,9	270	118	43,7	1,136 (0,810; 1,594); 0,4605	1,072 (0,891; 1,291); 0,4900	0,032 (-0,0522; 0,1154); 0,4601	1,202 (0,906; 1,596); 0,2027
	ja	18	5	27,8	19	10	52,6	0,346 (0,088; 1,361); 0,1289	0,528 (0,224; 1,245); 0,1837	-0,249 (-0,5539; 0,0568); 0,1106	1,085 (0,319; 3,690); 0,8966

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

Stu-die	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE					
			An- zahl	%		An- zahl	%				
Fieber											
CLL 3001	dell11q										
	nein	202	14	6,9	224	12	5,4	1,316 (0,594; 2,915); 0,4992	1,294 (0,613; 2,731); 0,5471	0,016 (-0,0300; 0,0615); 0,5006	0,201 (0,045; 0,888); 0,0343
	ja	87	2	2,3	65	4	6,2	0,359 (0,064; 2,022); 0,2453	0,374 (0,071; 1,978); 0,4026	-0,039 (-0,1049; 0,0278); 0,2549	0,000 (0,000; n. b.); 0,9990
	Anzahl Vortherapien										
	< 3	212	8	3,8	217	13	6,0	0,615 (0,250; 1,516); 0,2914	0,630 (0,267; 1,489); 0,3719	-0,022 (-0,0629; 0,0185); 0,2854	0,453 (0,099; 2,077); 0,3079
	≥ 3	77	8	10,4	72	3	4,2	2,667 (0,679; 10,475); 0,1600	2,494 (0,688; 9,035); 0,2118	0,062 (-0,0201; 0,1445); 0,1384	0,000 (0,000; n. b.); 0,9966
	Zytopenie										
	nein	167	5	3,0	134	7	5,2	0,560 (0,174; 1,806); 0,3317	0,573 (0,186; 1,765); 0,3822	-0,022 (-0,0680; 0,0234); 0,3388	0,000 (0,000; n. b.); 0,9973
	ja	122	11	9,0	155	9	5,8	1,608 (0,644; 4,013); 0,3091	1,553 (0,665; 3,627); 0,3537	0,032 (-0,0307; 0,0949); 0,3161	0,234 (0,041; 1,335); 0,1020

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

Stu-die	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE					
			An- zahl	%		An- zahl	%				
Gewichtsverlust											
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	26	9,6	270	32	11,9	0,789 (0,457; 1,364); 0,3968	0,810 (0,496; 1,320); 0,4082	-0,023 (-0,0747; 0,0295); 0,3958	0,420 (0,202; 0,873); 0,0202
	ja	18	1	5,6	19	5	26,3	0,165 (0,017; 1,579); 0,1179	0,211 (0,027; 1,637); 0,1797	-0,208 (-0,4321; 0,0169); 0,0699	0,601 (0,059; 6,132); 0,6676
Abdominale Schmerzen											
CLL 3001	Alter										
	< 65 Jahre	145	19	13,1	160	24	15,0	0,854 (0,447; 1,635); 0,6348	0,874 (0,500; 1,527); 0,7422	-0,019 (-0,0969; 0,0590); 0,6335	0,718 (0,376; 1,371); 0,3155
	≥ 65 Jahre	144	17	11,8	129	9	7,0	1,785 (0,766; 4,157); 0,1794	1,692 (0,782; 3,663); 0,2168	0,048 (-0,0203; 0,1169); 0,1679	2,436 (0,947; 6,266); 0,0647
Anorexie											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	193	15	7,8	189	12	6,3	1,243 (0,566; 2,731); 0,5881	1,224 (0,589; 2,545); 0,6909	0,014 (-0,0371; 0,0656); 0,5870	0,326 (0,110; 0,964); 0,0428
	weiblich	96	6	6,3	100	14	14,0	0,410 (0,151; 1,114); 0,0805	0,446 (0,179; 1,114); 0,0982	-0,078 (-0,1610; 0,0060); 0,0688	0,758 (0,247; 2,324); 0,6276

Stu-die	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE					
			An- zahl	%		An- zahl	%				
CLL 3001	ZAP-70-Wert										
	nicht erhöht	85	9	10,6	99	7	7,1	1,556 (0,554; 4,374); 0,4014	1,497 (0,582; 3,850); 0,4403	0,035 (-0,0475; 0,1178); 0,4041	0,595 (0,146; 2,429); 0,4694
	erhöht	204	12	5,9	190	19	10,0	0,563 (0,265; 1,193); 0,1335	0,588 (0,294; 1,179); 0,1385	-0,041 (-0,0947; 0,0123); 0,1314	0,693 (0,288; 1,665); 0,4125
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	20	7,4	270	21	7,8	0,945 (0,500; 1,786); 0,8613	0,949 (0,527; 1,710); 0,8726	-0,004 (-0,0486; 0,0406); 0,8613	0,626 (0,295; 1,328); 0,2221
	ja	18	1	5,6	19	5	26,3	0,165 (0,017; 1,579); 0,1179	0,211 (0,027; 1,637); 0,1797	-0,208 (-0,4321; 0,0169); 0,0699	0,000 (0,000; n. b.) 0,9983

Tabelle 4-192: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Fatigue											
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)										
	< 5 cm	121	55	45,5	133	73	54,9	0,685 (0,418; 1,123); 0,1338	0,828 (0,646; 1,062); 0,1669	-0,094 (-0,2169; 0,0282); 0,1315	0,919 (0,633; 1,333); 0,6566
	≥ 5 cm	168	89	53,0	156	70	44,9	1,384 (0,894; 2,144); 0,1453	1,181 (0,943; 1,478); 0,1501	0,081 (-0,0275; 0,1896); 0,1435	0,976 (0,695; 1,370); 0,8862
	Diagnose										
	CLL	257	126	49,0	257	133	51,8	0,897 (0,635; 1,267); 0,5370	0,947 (0,798; 1,125); 0,5966	-0,027 (-0,1137; 0,0592); 0,5367	0,928 (0,714; 1,206); 0,5760
	SLL	32	18	56,3	32	10	31,3	2,828 (1,017; 7,867); 0,0464	1,800 (0,990; 3,273); 0,0769	0,250 (0,0148; 0,4852); 0,0372	1,332 (0,575; 3,087); 0,5040

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Fieber											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	193	14	7,3	189	7	3,7	2,034 (0,802; 5,156); 0,1349	1,959 (0,808; 4,745); 0,1774	0,036 (-0,0099; 0,0809); 0,1256	0,185 (0,038; 0,896); 0,0360
	weiblich	96	2	2,1	100	9	9,0	0,215 (0,045; 1,023); 0,0534	0,231 (0,051; 1,044); 0,0587	-0,069 (-0,1321; -0,0062); 0,0313	1,080 (0,041; 28,269); 0,9631
	Refraktäre Erkrankung										
	nein	214	6	2,8	215	12	5,6	0,488 (0,180; 1,325); 0,1592	0,502 (0,192; 1,314); 0,2278	-0,028 (-0,0656; 0,0100); 0,1501	0,159 (0,021; 1,192); 0,0736
	ja	75	10	13,3	74	4	5,4	2,692 (0,805; 9,007); 0,1080	2,467 (0,810; 7,516); 0,1587	0,079 (-0,0133; 0,1719); 0,0933	0,000 (0,000; n. b.); 0,9958
Abdominale Schmerzen											
CLL 3001	RAI-Stadium bei Screening										
	0-I	59	3	5,1	64	1	1,6	3,374 (0,341; 33,370); 0,2982	3,254 (0,348; 30,426); 0,3493	0,035 (-0,0285; 0,0990); 0,2789	3,344 (0,341; 32,839); 0,3003
	II	98	16	16,3	75	12	16,0	1,024 (0,452; 2,320); 0,9540	1,020 (0,514; 2,025); 1,0000	0,003 (-0,1074; 0,1139); 0,9539	1,096 (0,501; 2,396); 0,8190
	III	33	1	22,7	43	8	18,6	0,137 (0,016; 1,154);	0,163 (0,021; 1,239);	-0,156 (-0,2859; -0,0256);	0,166 (0,020; 1,387);

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib		Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert	
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl					%
							0,0675	0,0691	0,0190	0,0974	
IV	66	15	22,7	76	8	10,5	2,500 (0,985; 6,347); 0,0539	2,159 (0,978; 4,768); 0,0671	0,122 (-0,0004; 0,2444); 0,0507	1,702 (0,676; 4,288); 0,2591	
un- bekannt	33	1	3,0	31	4	12,9	0,211 (0,022; 2,002); 0,1753	0,235 (0,028; 1,988); 0,1896	-0,099 (-0,2304; 0,0330); 0,1418	0,291 (0,030; 2,819); 0,2868	
Erhöhter LDH-Wert zur <i>Baseline</i>											
nicht erhöht	207	24	11,6	203	14	6,9	1,770 (0,888; 3,529); 0,1045	1,681 (0,895; 3,157); 0,1252	0,047 (-0,0089; 0,1028); 0,0991	1,830 (0,902; 3,715); 0,0942	
erhöht	82	12	14,6	86	19	22,1	0,605 (0,273; 1,341); 0,2156	0,662 (0,344; 1,277); 0,2374	-0,075 (-0,1910; 0,0418); 0,2090	0,545 (0,243; 1,223); 0,1410	

Krankheitsbezogene Symptome, Verschlechterung um ≥ 1 Grad

Aufgrund der geringen Fallzahl werden zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verschlechterung um ≥ 1 Grad) keine Subgruppenanalysen dargestellt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, MCID-Anstieg (10 Punkte)

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,1566	0,2728	0,8499	0,9190	0,6806	0,3927	0,6927	0,8861	0,9148
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6745	0,0511	0,0053	0,3256	0,2832	0,9460	0,0329	0,5687	0,9602
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,6342	0,1997	0,7281	0,2137	0,4250	0,9225	0,7244	0,1103	0,2542
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,2812	0,1523	0,5305	0,6481	0,4097	0,7034	0,4807	0,3531	0,8898
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV)	0,5860	0,5205	0,2233	0,1156	0,6759	0,7807	0,9102	0,1233	0,2309
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,5625	0,8209	0,9453	0,4494	0,8817	0,2809	0,3532	0,3815	0,1903
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1459	0,0837	0,8192	0,9056	0,8037	0,7422	0,8996	0,9676	0,3310

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2594	0,6984	0,5376	0,0972	0,7589	0,1823	0,0449	0,2461	0,0793
Refraktäre Er- krankung (ja vs. nein)	0,4825	0,6380	0,8527	0,9873	0,4884	0,8592	0,8934	0,2086	0,0054
del11q (ja vs. nein)	0,8161	0,4262	0,4491	0,7936	0,7006	0,2851	0,6748	0,1519	0,1952
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,0345	0,2094	0,0405	0,0052	0,1801	0,7974	0,3306	0,0026	0,1415
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,2033	0,7853	0,7534	0,4544	0,1445	0,8184	0,8721	0,1526	0,6025
Erhöhter LDH- Wert zur Baseli- ne (erhöht vs. nicht erhöht)	0,1480	0,7137	0,6229	0,2665	0,6362	0,4231	0,6503	0,4430	0,3924
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,8370	0,1037	0,2806	0,4847	0,4973	0,6501	0,6988	0,4571	0,6467
ZAP70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3292	0,5146	0,6903	0,5338	0,9081	0,7453	0,2986	0,1374	0,3663

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
CD38-Status (positiv vs. nega- tiv vs. unbekannt)	0,3724	0,5660	0,7812	0,2348	0,3888	0,7326	0,2115	0,5514	0,5234
Komplex aber- ranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,9986	0,3341	0,8046	0,2850	0,9895	0,4963	0,7520	0,9439	0,3231
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,9493	0,0366	0,0513	0,2463	0,1221	0,3201	0,7799	0,7593	0,1942
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,8370	0,1082	0,1237	0,4467	0,5228	0,6364	0,2726	0,0909	0,9553

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Fatigue (p = 0,1566) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0511) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte Schmerz (p = 0,0053) und Obstipation (p = 0,0329) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1997) und Diarrhoe (p = 0,1103) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1523) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Dyspnoe (p = 0,1156) und Diarrhoe (p = 0,1233) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1903) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,1459) und Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0837) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Dyspnoe ($p = 0,0972$), Appetitlosigkeit ($p = 0,1823$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0793$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Obstipation ($p = 0,0449$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0054$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Diarrhoe ($p = 0,1519$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1952$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten Insomnie ($p = 0,1801$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1415$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte Fatigue ($p = 0,0345$), Schmerz ($p = 0,0405$) Dyspnoe ($p = 0,0052$) und Diarrhoe ($p = 0,0026$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe ($p = 0,1526$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Fatigue ($p = 0,1480$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1037$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ZAP70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP70-Wert zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe ($p = 0,1374$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz ($p = 0,0513$), Insomnie ($p = 0,1221$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1942$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0366$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1082$), Schmerz ($p = 0,1237$) und Diarrhoe ($p = 0,0909$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-194: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
Fatigue													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	145	45	44,8	n. e.	160	77	48,1	22,9	0,876 (0,558; 1,375) 0,5646	0,931 (0,731; 1,186) 0,5681	0,033 (0,1450; 0,0790) 0,5639	0,915 (0,654; 1,280) 0,6045
	≥ 65 Jahre	144	77	53,5	11,1	129	58	45,0	17,8	1,407 (0,873; 2,267) 0,1608	1,189 (0,932; 1,518) 0,1828	0,085 (0,0332; 0,2035) 0,1587	1,356 (0,961; 1,912) 0,0829
	Anzahl Vortherapien												
	< 3	212	96	45,3	n. e.	217	101	46,5	22,9	0,950 (0,650; 1,390) 0,7934	0,973 (0,792; 1,195) 0,8464	0,013 (0,1069; 0,0817) 0,7933	1,033 (0,778; 1,372) 0,8210
	≥ 3	77	46	59,7	5,7	73	34	47,2	n. e.	1,658 (0,866; 3,174) 0,1267	1,265 (0,932; 1,717) 0,1413	0,125 (0,0339; 0,2842) 0,1229	1,424 (0,907; 2,236) 0,1241
	Erhöhter LDH Wert zur <i>Baseline</i>												
	nicht erhöht	207	98	47,3	n. e.	203	99	48,8	17,6	0,944 (0,641; 1,392) 0,7727	0,971 (0,794; 1,187) 0,8433	0,014 (0,1110; 0,0825) 0,7727	0,994 (0,749; 1,320) 0,9685
	erhöht	82	44	53,7	8,4	86	36	41,9	n. e.	1,608 (0,874; 2,959) 0,1268	1,282 (0,931; 1,766) 0,1642	0,118 (0,0321; 0,2680) 0,1233	1,493 (0,951; 2,344) 0,0813

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Geschlecht												
	männ- lich	193	87	45,1	n. e.	189	62	32,8	n. e.	1,681 (1,110; 2,547) 0,0143	1,374 (1,063; 1,776) 0,0159	0,123 (0,0257; 0,2197) 0,0131	1,535 (1,102; 2,138) 0,0112
	weiblich	96	39	40,6	n. e.	100	45	45,0	n. e.	0,836 (0,475; 1,474) 0,5362	0,903 (0,652; 1,249) 0,5658	0,044 (0,1822; 0,0947) 0,5356	0,869 (0,562; 1,345) 0,5295
	Ethnizität												
	nicht weiß	25	16	64,0	3,9	25	10	40,0	n. e.	2,667 (0,850; 8,365) 0,0927	1,600 (0,911; 2,809) 0,1564	0,240 (0,0289; 0,5089) 0,0802	2,014 (0,883; 4,597) 0,0962
	weiß	264	110	41,7	n. e.	264	97	36,7	n. e.	1,230 (0,867; 1,745) 0,2468	1,134 (0,916; 1,4039) 0,2847	0,049 (0,0339; 0,1324) 0,2459	1,181 (0,896; 1,557) 0,2376

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
CLL 3001	Region												
	Nord- amerika	65	30	46,2	n. e.	61	21	34,4	n. e.	1,633 (0,796; 3,350) 0,1814	1,341 (0,868; 2,070) 0,2064	0,117 (0,0527; 0,2873) 0,1764	1,510 (0,852; 2,676) 0,1577
	Latein- amerika	14	9	64,3	3,9	18	5	27,8	n. e.	4,680 (1,041; 21,037); 0,0442	2,314 (0,998; 5,366); 0,0720	0,365 (0,0398; 0,6904); 0,0278	2,435 (0,774; 7,666); 0,1282
	Europa	210	87	41,4	n. e.	209	80	38,3	n. e.	1,141 (0,771; 1,687) 0,5102	1,082 (0,855; 1,370) 0,5498	0,032 (0,0622; 0,1252) 0,5099	1,105 (0,812; 1,505) 0,5236
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	n. e.	1	1	100,0	2,8	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	Anzahl Vortherapien												
	< 3	212	86	40,6	n. e.	217	83	38,2	n. e.	1,102 (0,748; 1,623) 0,6234	1,061 (0,839; 1,341) 0,6927	0,023 (0,0693; 0,1156) 0,6233	1,105 (0,812; 1,504) 0,5253
	≥ 3	77	40	51,39	13,9	72	24	33,3	n. e.	2,162 (1,114; 4,197) 0,0227	1,558 (1,054; 2,304) 0,0310	0,186 (0,0302; 0,3421) 0,0193	1,758 (1,051; 2,941) 0,0316

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
CLL 3001	IgVH.Status												
	mutiert	49	22	44,9	n. e.	52	21	40,4	n. e.	1,203 (0,546; 2,650) 0,6467	1,112 (0,707; 1,749) 0,6905	0,045 (0,1477; 0,2380) 0,6464	1,119 (0,605; 2,068) 0,7204
	nicht mutiert	210	86	41,0	n. e.	208	78	37,5	n. e.	1,156 (0,780; 1,712) 0,4699	1,092 (0,860; 1,387) 0,4846	0,035 (0,0590; 0,281) 0,4695	1,104 (0,809; 1,507) 0,5328
	unbe- kannt	30	18	60,0	3,8	29	8	27,6	n. e.	3,937 (1,319; 11,757) 0,0141	2,175 (1,126; 4,200) 0,0182	0,324 (0,0850; 0,5633) 0,0079	2,733 (1,175; 6,361) 0,0196
	Diagnose												
	CLL	257	109	42,4	n. e.	257	98	38,1	n. e.	1,195 (0,840; 1,701) 0,3227	1,112 (0,901; 1,374) 0,3685	0,043 (0,0419; 0,1275) 0,3221	1,140 (0,864; 1,503) 0,3539
	SLL	32	17	53,1	10,0	32	9	28,1	n. e.	2,896 (1,027; 8,172) 0,0445	1,889 (0,994; 3,591) 0,0739	0,250 (0,0173; 0,4827) 0,0353	2,294 (0,987; 5,331) 0,0537

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
Schmerz													
CLL 3001	Herkunft												
	nicht hispa- nisch	256	111	43,4	n. e.	253	115	45,5	n. e.	0,919 (0,647; 1,303); 0,6344	0,954 (0,785; 1,159); 0,6562	0,021 (0,1073; 0,0654); 0,6342	0,946 (0,727; 1,230); 0,6761
	andere	33	23	69,7	5,6	36	17	47,2	n. e.	2,570 (0,955; 6,914) 0,0615	1,476 (0,977; 2,229) 0,0873	0,225 (0,0015; 0,4510) 0,0515	1,705 (0,893; 3,255) 0,1057
CLL 3001	Diagnose												
	CLL	257	114	44,4	22,4	257	118	45,9	22,9	0,939 (0,663; 1,329) 0,7230	0,966 (0,798; 1,169) 0,7903	0,016 (0,1016; 0,0705) 0,7229	0,955 (0,737; 1,238) 0,7299
	SLL	32	20	62,5	10,0	32	14	43,8	n. e.	2,143 (0,788; 5,825) 0,1352	1,429 (0,888; 2,299) 0,2101	0,188 (0,0527; 0,42779 0,1260	1,801 (0,883; 3,675) 0,1057

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
Dyspnoe													
CLL 3001	RAI-.Stadium bei Randomisierung												
	0-I	59	20	33,9	n. e.	64	25	39,1	n. e.	0,800 (0,383; 1,671) 0,5527	0,868 (0,543, 1,388) 0,5790	n. e.0,052 (0,2216; 0,1183) 0,5514	0,824 (0,451; 1,5069 0,5297
	II	98	42	42,9	n. e.	75	17	22,7	n. e.	2,559 (1,306; 5,013) 0,0062	1,891 (1,174, 3,045) 0,0061	0,202 (0,0656; 0,3382) 0,0037	2,266 (1,272; 4,035) 0,0055
	III	33	6	18,2	n. e.	43	11	25,6	n. e.	0,647 (0,211; 1,979) 0,4448	0,711 (0,293; 1,723) 0,5809	0,074 (0,2593; 0,1113) 0,4337	0,456 (0,161, 1,29) 0,1390
	IV	66	16	24,2	n. e.	76	15	19,7	n. e.	1,301 (0,586; 2,889) 0,5174	1,228 (0,659; 2,289) 0,5467	0,045 (0,0917, 0,1818) 0,5184	1,268 (0,624; 2,579) 0,5116
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	212	43	35,5	n. e.	133	29	21,8	n. e.	1,977 (1,135; 3,443) 0,0161	1,630 (1,091; 2,435) 0,0179	0,137 (0,0269; 0,24789 0,0148	1,708 (1,062; 2,748) 0,0272
	≥ 5 cm	168	53	31,5	n. e.	156	47	30,1	n. e.	1,069 (0,667; 1,714) 0,7823	1,047 (0,755; 1,452) 0,8106	0,014 (0,0864; 0,1148) 0,7821	1,056 0,711; 1,569) 0,7874

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
Insomnie													
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg /L	100	30	30,0	n. e.	110	24	21,8	n. e.	1,536 (0,824; 2,862) 0,1769	1,375 (0,865; 2,1869 0,2068	0,082 (0,0366, 0,20029 0,1757	1,515 (0,880, 2,609) 0,1340
	> 3,5 mg /L	189	67	35,4	n. e.	179	67	37,4	n. e.	0,918 (0,600; 1,404) 0,6931	0,947 (0,723; 1,241) 0,7453	0,020 (0,1182; 0,0786) 0,6932	0,967 (0,686; 1,362) 0,8466
	Herkunft												
	nicht hispa- nisch	256	88	34,4	n. e.	253	76	30,0	n. e.	1,220 (0,841; 1,771) 0,2956	1,144 (0,889; 1,474) 0,2988	0,043 (0,0377; 0,1244) 0,2947	1,218 (0,895; 1,657) 0,2100
	andere	33	9	27,3	n. e.	36	15	41,7	n. e.	0,525 (0,191; 1,446) 0,2125	0,655 (0,332; 1,290) 0,3116	0,144 (0,3654; 0,0775) 0,2026	0,636 (0,276; 1,466) 0,2883

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
Appetitlosigkeit													
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	52	43,0	n. e.	133	40	30,1	n. e.	1,752 (1,045; 2,937) 0,0334	1,429 (1,027; 1,989) 0,0369	0,129 (0,0113; 0,2467) 0,0317	1,620 (1,068; 2,456) 0,0232
	≥ 5 cm	168	56	33,3	n. e.	156	49	31,4	n. e.	1,092 (0,685; 1,740) 0,7118	1,061 (0,774; 1,455) 0,7232	0,019 (0,0827; 0,1211) 0,7115	1,058 (0,718; 1,558) 0,7760
Diarrhoe													
CLL 3001	Ethnizität												
	nicht weiß	25	14	56,0	10,3	25	7	28,0	n. e.	3,273 (1,008; 10,621) 0,0484	2,000 (0,975; 4,102) 0,0845	0,280 (0,0176; 0,5424) 0,0365	2,407 (0,935, 6,197) 0,0688
	weiß	264	98	37,1	n. e.	264	86	32,6	n. e.	1,222 (0,854; 1,749) 0,2733	1,140 (0,902; 1,440) 0,3151	0,045 (0,0357; 0,1266) 0,2725	1,219 (0,911; 1,631) 0,1835

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
CLL 3001	RAI-Stadium zur <i>Baseline</i>												
	0n. e.I	59	28	47,5	n. e.	64	24	37,5	n. e.	1,505 (0,733; 3,090) 0,2650	1,266 (0,836; 1,916) 0,2792	0,100 (0,0745; 0,2737) 0,2622	1,446 (0,826; 2,533) 0,1971
	II	98	46	46,9	16,7	75	24	32,0	n. e.	1,880 (1,004; 3,518) 0,0484	1,467 (0,992; 2,169); 0,0606	0,149 (0,0048; 0,2940) 0,0429	1,734 (1,042; 2,885) 0,0341
	III	33	13	39,4	n. e.	43	10	23,3	n. e.	2,145 (0,794; 5,795) 0,1324	1,694 (0,851; 3,372) 0,1410	0,161 (0,0478; 0,3705) 0,1304	1,456 (0,626; 3,390) 0,3834
	IV	66	16	24,2	n. e.	76	22	28,9	n. e.	0,785 (0,371; 1,663); 0,5280	0,837 (0,482; 1,456) 0,5724	0,047 (0,1923; 0,0982); 0,5254	0,861 (0,451; 1,645); 0,6507
	del11q												
	nein	202	80	39,6	n. e.	224	67	29,9	n. e.	1,537 (1,028; 2,296); 0,0361	1,324 (1,018; 1,722); 0,0412	0,097 (0,0067; 0,1872); 0,0353	1,487 (1,072; 2,062); 0,0175
	ja	87	32	36,8	n. e.	65	26	40,0	n. e.	0,873 (0,451; 1,689); 0,6862	0,920 (0,613; 1,380); 0,7371	0,032 (0,1886; 0,1242) 0,6867	0,868 (0,510; 1,478); 0,6030

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
CLL 3001	ZAP70-Wert												
	nicht erhöht	85	37	43,5	n. e.	99	28	28,3	n. e.	1,955 (1,059; 3,606); 0,0320	1,539 (1,036; 2,287); 0,0439	0,152 (0,0147; 0,2902); 0,0301	1,773 (1,082; 2,906); 0,0230
	erhöht	204	75	36,8	n. e.	190	65	34,2	n. e.	1,118 (0,740; 1,690); 0,5967	1,075 (0,823; 1,404); 0,6005	0,026 (0,0689; 0,1200); 0,5962	1,110 (0,794; 1,552); 0,5398
	Zytopenie zur <i>Baseline</i>												
	nein	167	75	44,9	n. e.	134	45	33,6	n. e.	1,612 (1,007; 2,581); 0,0467	1,337 (0,999; 1,790); 0,0579	0,113 (0,0033; 0,2232); 0,0434	1,457 (1,003; 2,117); 0,0482
	ja	122	37	30,3	n. e.	155	48	31,0	n. e.	0,970 (0,580; 1,624); 0,9088	0,979 (0,685; 1,400); 1,0000	0,006 (0,1157; 0,1029); 0,9087	1,009 (0,656; 1,554); 0,9661
	Diagnose												
	CLL	257	102	39,7	n. e.	257	79	30,7	n. e.	1,483 (1,030; 2,134); 0,0340	1,291 (1,018; 1,637); 0,0420	0,089 (0,0073; 0,1717); 0,0329	1,407 (1,046; 1,891); 0,0238
	SLL	32	10	31,3	n. e.	32	14	43,8	n. e.	0,584 (0,210; 1,626) 0,3035	0,714 (0,374; 1,364) 0,4390	0,125 (0,3602; 0,1102); 0,2976	0,597 (0,261; 1,364) 0,2212

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	125	40	32,0	n. e.	126	22	17,5	n. e.	2,225 (1,228; 4,029); 0,0083	1,833 (1,160; 2,896); 0,0085	0,145 (0,0401; 0,2507); 0,0068	2,006 (1,187; 3,390); 0,0093
	1	164	52	31,7	n. e.	163	42	25,8	n. e.	1,338 (0,827; 2,164); 0,2360	1,231 (0,872; 1,736); 0,2717	0,059 (0,0385; 0,1573); 0,2342	1,318 (0,875; 1,986); 0,1870
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	42	34,7	n. e.	133	24	18,0	n. e.	2,415 (1,353; 4,309); 0,0029	1,924 (1,243; 2,978); 0,0027	0,167 (0,0596; 0,2737); 0,0023	2,137 (1,285; 3,553); 0,0034
	≥ 5 cm	168	50	29,8	n. e.	156	40	25,6	n. e.	1,229 (0,754; 2,003); 0,4083	1,161 (0,815; 1,654); 0,4570	0,041 (0,0561; 0,1385); 0,4067	1,272 (0,837; 1,933); 0,2594
	del11q												
	nein	202	65	32,2	n. e.	224	45	20,1	n. e.	1,887 (1,215; 2,931); 0,0047	1,602 (1,153; 2,226); 0,0055	0,121 (0,0378; 0,2040); 0,0043	1,766 (1,204; 2,590); 0,0036
	ja	87	27	31,0	n. e.	65	19	29,2	n. e.	1,089 (0,540; 2,197); 0,8108	1,062 (0,650; 1,735); 0,8596	0,018 (0,1292; 0,1653); 0,8102	1,095 (0,603; 1,988); 0,7649

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	An- zahl		An- zahl	%	Me dian				
CLL 3001	β ₂ -.Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	36	36,0	n. e.	110	21	19,1	n. e.	2,384 (1,274; 4,462); 0,0066	1,886 (1,184; 3,002); 0,0080	0,169 (0,0947; 0,2884); 0,0055	2,321 (1,343; 4,013); 0,0026
	> 3,5 mg/L	189	56	29,6	n. e.	179	43	24,0	n. e.	1,332 (0,838; 2,117); 0,2260	1,233 (0,877; 1,734); 0,2411	0,056 (0,0342; 0,1464); 0,2236	1,327 (0,889; 1,979); 0,1660
	Herkunft												
	nicht hispa- nisch	256	79	30,9	n. e.	253	58	22,9	n. e.	1,501 (1,011; 2,228); 0,0442	1,346 (1,006; 1,801); 0,0461	0,079 (0,0026; 0,1561); 0,0426	1,443 (1,026; 2,028); 0,0349
	andere	33	13	39,4	n. e.	36	6	16,7	n. e.	3,250 (1,060; 9,967); 0,0393	2,364 (1,016; 5,498); 0,0577	0,227 (0,0208; 0,4337); 0,0309	2,598 (0,974; 6,934); 0,0566

Tabelle 4-195: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID Anstieg (10 Punkte)EORTC, Symptome, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Fatigue													
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	53	53,0	11,1	110	43	39,1	n. e.	1,757 (1,015; 3,041); 0,0440	1,356 (1,007; 1,826); 0,0523	0,139 (0,0054; 0,2728); 0,0415	1,487 (0,986; 2,241); 0,0582
	> 3,5 mg/L	189	89	47,1	n. e.	179	92	51,4	14,0	0,842 (0,559; 1,267); 0,4092	0,916 (0,744; 1,128); 0,4654	-0,043 (-0,1452; 0,0590); 0,4084	0,955 (0,709; 1,285); 0,7597
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Herkunft												
	nicht hispa- nisch	256	106	41,4	n. e.	253	96	37,9	n. e.	1,156 (0,810; 1,649); 0,4249	1,091 (0,880; 1,352); 0,4687	0,035 (-0,0503; 0,1196); 0,4245	1,132 (0,856; 1,497); 0,3847
	andere	33	20	60,6	4,0	36	11	30,6	n. e.	3,497 (1,292; 9,459); 0,0137	1,983 (1,128; 3,487); 0,0161	0,301 (0,0759; 0,5251); 0,0087	2,438 (1,145; 5,189); 0,0208

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Schmerz													
CLL 3001	Geschlecht												
	männ- lich	193	95	49,2	16,7	189	76	40,2	n. e.	1,441 (0,961; 2,161); 0,0770	1,224 (0,977; 1,533); 0,0811	0,090 (-0,0092; 0,1894); 0,0753	0,609 (0,402; 0,924); 0,0197
	weib- lich	96	39	40,6	n. e.	100	56	56,0	11,1	0,538 (0,305; 0,948); 0,0320	0,725 (0,539; 0,977); 0,0333	-0,154 (-0,2920; -0,0155); 0,0293	0,609 (0,402; 0,924); 0,0197
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	49	49,0	19,4	110	41	37,3	n. e.	1,617 (0,932; 2,804); 0,0871	1,315 (0,960; 1,800); 0,0953	0,117 (-0,0160; 0,2506); 0,0846	1,427 (0,936; 2,176); 0,0984
	> 3,5 mg/L	189	85	45,0	21,9	179	91	50,8	14,0	0,790 (0,525; 1,191); 0,2606	0,885 (0,715; 1,095); 0,2966	-0,059 (-0,1606; 0,0433); 0,2596	0,858 (0,636; 1,157); 0,3151

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Dyspnoe													
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	35	35,0	n. e.	110	17	15,5	n. e.	2,946 (1,522; 5,702); 0,0013	2,265 (1,357; 3,780); 0,0013	0,195 (0,0801; 0,3108); 0,0009	2,477 (1,382; 4,438); 0,0023
	> 3,5 mg/L	189	61	32,3	n. e.	179	59	33,0	n. e.	0,969 (0,627; 1,499); 0,8884	0,979 (0,730; 1,314); 0,9117	-0,007 (-0,1027; 0,0890); 0,8885	0,972 (0,676; 1,398); 0,8769
Obstipation													
CLL 3001	Geschlecht												
	männ- lich	193	70	36,3	n. e.	189	42	22,2	n. e.	1,991 (1,268; 3,127); 0,0028	1,632 (1,178; 2,261); 0,0034	0,140 (0,0504; 0,2305); 0,0022	1,769 (1,203; 2,603); 0,0038
	weib- lich	96	28	29,2	n. e.	100	32	32,0	n. e.	0,875 (0,476; 1,608); 0,6671	0,911 (0,597; 1,391); 0,7569	-0,028 (-0,1573; 0,1006); 0,6667	0,865 (0,517; 1,447); 0,5804
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	42	34,7	n. e.	133	45	33,8	n. e.	1,040 (0,619; 1,747); 0,8831	1,026 (0,730; 1,443); 0,8954	0,009 (-0,1081; 0,1256); 0,8832	1,014 (0,661; 1,558); 0,9484
	≥ 5 cm	168	56	33,3	n. e.	156	29	18,6	n. e.	2,190 (1,308; 3,666); 0,0029	1,793 (1,212; 2,653); 0,0035	0,147 (0,0536; 0,2413); 0,0021	1,906 (1,214; 2,994); 0,0051

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg			Anzahl Studien- teil- nehmer	Anstieg						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Diarrhoe													
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	48	48,0	19,1	110	28	25,5	n. e.	2,703 (1,512; 4,835); 0,0008	1,886 (1,290; 2,756); 0,0009	0,225 (0,0981; 0,3528); 0,0005	2,307 (1,437; 3,706); 0,0005
	> 3,5 mg/L	189	64	33,9	n. e.	179	65	36,3	n. e.	0,898 (0,585; 1,378); 0,6225	0,933 (0,706; 1,231); 0,6625	-0,025 (-0,1220; 0,0730); 0,6225	0,914 (0,645; 1,297); 0,6154
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	71	33,2	n. e.	215	38	17,7	n. e.	2,313 (1,473; 3,632); 0,0003	1,877 (1,329; 2,652); 0,0002	0,155 (0,0739; 0,2361); 0,0002	2,138 (1,440; 3,175); 0,0002
	ja	75	21	28,0	n. e.	74	26	35,1	n. e.	0,718 (0,359; 1,437); 0,3495	0,797 (0,495; 1,284); 0,3816	-0,071 (-0,2202; 0,0755); 0,3475	0,761 (0,427; 1,354); 0,3523

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, MCID-Senkung (10 Punkte)

Tabelle 4-196: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Senkung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2900	0,4190	0,3044	0,2175	0,2966	0,9032	0,4182	0,6774	0,2509
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6391	0,2042	0,2859	0,0700	0,9435	0,6010	0,6688	0,5987	0,2513
Ethnizität (weiß vs. weiß nicht)	0,8197	0,5110	0,3322	0,6663	0,4395	0,8444	0,4457	0,9636	0,7715
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,6001	0,2433	0,7008	0,6418	0,2143	0,7912	0,8985	0,7993	0,5956
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,9870	0,7434	0,8944	0,8468	0,4013	0,5876	0,9460	0,0043	0,2884
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,3864	0,4320	0,8107	0,2335	0,7110	0,7404	0,0118	0,1396	0,1454
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7186	0,6593	0,2077	0,7632	0,0815	0,8511	0,4160	0,3196	0,0112

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Bulky Disease (Tumormasse) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,3342	0,8364	0,0916	0,0258	0,5883	0,9348	0,3795	0,1655	0,7977
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,9596	0,0085	0,5958	0,4493	0,5177	0,5075	0,0738	0,2936	0,3362
del11q (ja vs. nein)	0,8026	0,4448	0,6260	0,9278	0,3871	0,5749	0,1981	0,2311	0,1905
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,4810	0,6075	0,6951	0,8126	0,9323	0,1741	0,5174	0,1001	0,6777
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,9108	0,3598	0,3350	0,7961	0,3125	0,1153	0,8319	0,2259	0,3134
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (erhöht vs. nicht erhöht)	0,2066	0,9425	0,6079	0,2055	0,9514	0,4153	0,6357	0,6434	0,3247
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,9107	0,0092	0,5486	0,0687	0,8307	0,6403	0,3102	0,1054	0,5914
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,6919	0,0969	0,4637	0,2613	0,2042	0,3418	0,9971	0,7868	0,3907

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
CD38-Status (positiv vs. nega- tiv vs. unbekannt)	0,0270	0,4266	0,0697	0,2874	0,8279	0,7391	0,6842	0,5283	0,9757
Komplex aber- ranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,1427	0,1592	0,7943	0,8321	0,4181	0,8349	0,4847	0,2653	0,5891
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,8436	0,5441	0,8041	0,3468	0,4208	0,7411	0,0908	0,0212	0,6125
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,7191	0,6702	0,7814	0,6555	0,5853	0,6534	0,8567	0,2657	0,8564

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Dyspnoe (p=0,0700) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe (p=0,0043) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten Diarrhoe (p=0,1396) und finanzielle Schwierigkeiten (p=0,1454) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Obstipation (p=0,0118) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien zeigte sich beim Endpunkt Insomnie (p=0,0815) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten (p=0,0112) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz (p=0,0916) und Diarrhoe (p=0,1655) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Dyspnoe (p=0,0258) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Obstipation (p=0,0738) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p=0,0085) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Obstipation (p=0,1981) und finanzielle Schwierigkeiten (p=0,1905) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten Appetitlosigkeit ($p=0,1741$) und Diarrhoe ($p=0,1001$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Appetitlosigkeit ($p=0,1153$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich bei den Endpunkten Dyspnoe ($p=0,0687$) und Diarrhoe ($p=0,1054$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen ($p=0,0092$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt Schmerz ($p=0,0697$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Fatigue ($p=0,0270$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue ($p=0,1427$) und Übelkeit und Erbrechen ($p=0,1592$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich beim Endpunkt Obstipation ($p=0,0908$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Diarrhoe ($p=0,0212$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-197: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Fatigue													
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	160	59,0	6,3	270	158	58,5	6,0	1,022 (0,726; 1,439); 0,9018	1,009 (0,876; 1,162); 0,9305	0,005 (-0,0777; 0,0882); 0,9018	1,053 (0,841; 1,318); 0,6545
	ja	18	7	38,9	n. e.	19	12	63,2	3,9	0,371 (0,098; 1,403); 0,1440	0,616 (0,314; 1,207); 0,1939	-0,243 (-0,5554; 0,0700); 0,1282	0,554 (0,201; 1,527); 0,2538
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	43	15,9	n. e.	270	42	15,6	n. e.	1,024 (0,644; 1,627); 0,9207	1,020 (0,690; 1,507); 1,0000	0,003 (-0,0582; 0,0644); 0,9207	1,035 (0,675; 1,588); 0,8732
	ja	18	1	5,6	n. e.	19	4	21,1	n. e.	0,221 (0,022; 2,197); 0,1975	0,264 (0,032; 2,143); 0,3398	-0,155 (-0,3666; 0,0567); 0,1513	0,321 (0,032; 3,229); 0,3344

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Schmerz													
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	31	25,6	n. e.	133	44	33,1	n. e.	0,697 (0,404; 1,202); 0,1938	0,774 (0,525; 1,142); 0,2164	-0,075 (-0,1862; 0,0369); 0,1898	0,704 (0,441; 1,125); 0,1426
	≥ 5 cm	168	60	35,7	n. e.	156	47	30,1	n. e.	1,288 (0,809; 2,052); 0,2858	1,185 (0,866; 1,622); 0,2905	0,056 (-0,0463; 0,1580); 0,2838	1,277 (0,867; 1,880); 0,2162
	CD38-Status												
	negativ	105	29	27,6	n. e.	129	49	38,0	n. e.	0,623 (0,357; 1,087); 0,0955	0,727 (0,497; 1,063); 0,1249	-0,104 (-0,2234; 0,0160); 0,0897	0,663 (0,415; 1,058); 0,0847
	positiv	166	55	33,1	n. e.	147	39	26,5	n. e.	1,372 (0,842; 2,236); 0,2042	1,249 (0,884; 1,763); 0,2184	0,066 (-0,0351; 0,1671); 0,2006	1,281 (0,844; 1,943); 0,2445
	unbekannt	18	7	38,9	n. e.	13	3	23,1	n. e.	2,121 (0,428; 10,515); 0,3572	1,685 (0,534; 5,317); 0,4521	0,158 (-0,1631; 0,4793); 0,3346	1,650 (0,417; 6,524); 0,4750

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Dyspnoe													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	193	66	34,2	n. e.	189	58	30,7	n. e.	1,174 (0,764; 1,803); 0,4641	1,114 (0,834; 1,490); 0,5123	0,035 (-0,0587; 0,1289); 0,4635	1,164 (0,815; 1,663); 0,4038
	weiblich	96	23	24,0	n. e.	100	35	35,0	n. e.	0,585 (0,314; 1,091); 0,0920	0,685 (0,439; 1,069); 0,1173	-0,110 (-0,2370; 0,0162); 0,0874	0,631 (0,368; 1,081); 0,0935
	IgVH-Status												
	mutiert	49	12	24,5	n. e.	52	17	32,7	n. e.	0,668 (0,279; 1,596); 0,3638	0,749 (0,400; 1,403); 0,3877	-0,082 (-0,2574; 0,0933); 0,3593	0,732 (0,343; 1,561); 0,4195
	nicht mu- tiert	210	70	33,3	n. e.	208	62	29,8	n. e.	1,177 (0,779; 1,780); 0,4383	1,118 (0,843; 1,484); 0,4624	0,035 (-0,0538; 0,1243); 0,4377	1,165 (0,8224; 1,645); 0,3872
	unbekannt	30	7	23,3	n. e.	29	14	48,3	n. e.	0,326 (0,107; 0,996); 0,0491	0,483 (0,228; 1,023); 0,0596	-0,249 (-0,4860; - 0,0128); 0,0388	0,443 (0,177; 1,113); 0,0832

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Insomnie													
CLL 3001	Anzahl Vorthérapien												
	< 3	212	84	39,6	n. e.	217	82	37,8	n. e.	1,080 (0,732; 1,594); 0,6965	1,049 (0,826; 1,331); 0,7662	0,018 (-0,0738; 0,1105); 0,6965	1,098 (0,806; 1,495); 0,5543
	≥ 3	77	42	54,5	5,8	72	26	36,1	n. e.	2,123 (1,100; 4,098); 0,0248	1,510 (1,045; 2,184); 0,0322	0,184 (0,0272; 0,3414); 0,0215	1,715 (1,039; 2,830); 0,0349
Appetitlosigkeit													
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	23	23,0	n. e.	110	20	18,2	n. e.	1,344 (0,686; 2,632); 0,3884	1,265 (0,741; 2,159); 0,3981	0,048 (-0,0614; 0,1577); 0,3886	1,277 (0,694; 2,349); 0,4325
	> 3,5 mg/L	189	45	23,8	n. e.	179	52	29,1	n. e.	0,763 (0,479; 1,215); 0,2547	0,820 (0,582; 1,155); 0,2872	-0,052 (-0,1425; 0,0377); 0,2540	0,831 (0,554; 1,245); 0,3699
	Zytopenie zur <i>Baseline</i>												
	nein	167	42	25,1	n. e.	134	28	20,9	n. e.	1,272 (0,739; 2,191); 0,3858	1,204 (0,790; 1,833); 0,4126	0,043 (-0,0527; 0,1378); 0,3813	1,258 (0,775; 2,041); 0,3531
	ja	122	26	21,3	n. e.	155	44	28,4	n. e.	0,683 (0,392; 1,192); 0,1798	0,751 (0,492; 1,146); 0,2105	-0,071 (-0,1723; 0,0308); 0,1722	0,742 (0,454; 1,211); 0,2323

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Obstipation													
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	43	20,1	n. e.	215	28	13,0	n. e.	1,679 (0,999; 2,822); 0,0504	1,543 (0,997; 2,388); 0,0522	0,071 (0,0007; 0,1407); 0,0479	1,594 (0,988; 2,574); 0,0562
	ja	75	13	17,3	n. e.	74	17	23,0	n. e.	0,703 (0,314; 1,575); 0,3920	0,755 (0,395; 1,441); 0,4202	-0,056 (-0,1849; 0,0722); 0,3899	0,743 (0,358; 1,541); 0,4247
	del11q												
	nein	202	40	19,8	n. e.	224	31	13,8	n. e.	1,537 (0,920; 2,569); 0,1007	1,431 (0,932; 2,197); 0,1181	0,060 (-0,0115; 0,1308); 0,1006	1,515 (0,943; 2,432); 0,0856
	ja	87	16	18,4	n. e.	65	14	21,5	n. e.	0,821 (0,368; 1,831); 0,6298	0,854 (0,450; 1,621); 0,6829	-0,031 (-0,1604; 0,0974); 0,6322	0,803 (0,388; 1,662); 0,5537
	Herkunft												
	nicht his- panisch	256	49	19,1	n. e.	253	43	17,0	n. e.	1,156 (0,735; 1,817); 0,5298	1,126 (0,777; 1,632); 0,5656	0,021 (-0,0454; 0,0883); 0,5293	1,139 (0,754; 1,722); 0,5360
	andere	33	7	21,2	n. e.	36	2	5,6	n. e.	4,577 (0,877; 23,888); 0,0712	3,818 (0,853; 17,091); 0,0763	0,157 (-0,0017; 0,3148); 0,0525	3,926 (0,801; 19,425); 0,0917

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Diarrhoe													
CLL 3001	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	125	24	19,2	n. e.	126	14	11,1	n. e.	1,901 (0,933; 3,874); 0,0770	1,728 (0,938; 3,183); 0,0806	0,081 (-0,0073; 0,1691); 0,0722	1,831 (0,945; 3,550); 0,0732
	1	164	25	15,2	n. e.	163	26	16,0	n. e.	0,948 (0,521; 1,723); 0,8602	0,956 (0,577; 1,583); 0,8800	-0,007 (-0,0857; 0,0716); 0,8601	0,955 (0,550; 1,660); 0,8706
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	23	19,0	n. e.	133	26	19,5	n. e.	0,966 (0,517; 1,803); 0,9132	0,972 (0,587; 1,610); 1,0000	-0,005 (-0,1025; 0,0917); 0,9131	0,954 (0,541; 1,683); 0,8709
	≥ 5 cm	168	26	15,5	n. e.	156	14	9,0	n. e.	1,857 (0,931; 3,703); 0,0787	1,724 (0,935; 3,180); 0,0912	0,065 (-0,0057; 0,1357); 0,0716	1,736 (0,904; 3,336); 0,0978
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/l	100	23	23,0	n. e.	110	14	12,7	n. e.	2,048 (0,988; 4,246); 0,0539	1,807 (0,985; 3,315); 0,0691	0,103 (-0,0006; 0,2061); 0,0514	1,939 (0,990; 3,801); 0,0536
	> 3,5 mg/L	189	26	13,8	n. e.	179	26	14,5	n. e.	0,939 (0,522; 1,688); 0,8325	0,947 (0,572; 1,567); 0,8816	-0,008 (-0,0789; 0,0636); 0,8326	0,926 (0,536; 1,599); 0,7822

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	8	16,3	n. e.	52	12	23,1	n. e.	0,650 (0,240; 1,759); 0,3969	0,707 (0,316; 1,582); 0,4594	-0,068 (-0,2219; 0,0868); 0,3913	0,617 (0,250; 1,520); 0,2937
	nicht- mutiert	210	37	17,6	n. e.	208	22	10,6	n. e.	1,808 (1,026; 3,187); 0,0405	1,666 (1,019; 2,723); 0,0487	0,070 (0,0041; 0,1368); 0,0375	1,688 (0,994; 2,867); 0,0527
	unbekannt	30	4	13,3	n. e.	29	6	20,7	n. e.	0,590 (0,148; 2,354); 0,4546	0,644 (0,203; 2,051); 0,5062	-0,074 (-0,2647; 0,1176); 0,4506	0,603 (0,167; 2,173); 0,4393
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	125	16	12,8	n. e.	126	31	24,6	n. e.	0,450 (0,232; 0,873); 0,0182	0,520 (0,300; 0,902); 0,0229	-0,118 (-0,2134; -0,0277); 0,0152	0,502 (0,273; 0,924); 0,0267
	1	164	42	25,6	n. e.	163	48	29,4	n. e.	0,825 (0,507; 1,341); 0,4375	0,870 (0,611; 1,238); 0,4594	-0,038 (-0,1351; 0,0584); 0,4368	0,881 (0,578; 1,342); 0,5546

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	del11q												
	nein	202	44	21,8	n. e.	224	70	31,3	n. e.	0,613 (0,396; 0,949); 0,0282	0,697 (0,503; 0,965); 0,0289	-0,095 (-0,1779; -0,0115); 0,0257	0,666 (0,455; 0,976); 0,0371
	ja	87	14	16,1	n. e.	65	9	13,8	n. e.	1,193 (0,482; 2,955); 0,7025	1,162 (0,536; 2,518); 0,8204	0,022 (-0,0196; 0,1365); 0,6996	1,108 (0,472; 2,599); 0,8135

Tabelle 4-198: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID Senkung (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Fatigue													
CLL 3001	CD38-Status												
	negativ	105	60	57,1	8,3	129	83	64,3	5,6	0,739 (0,436; 1,253); 0,2618	0,888 (0,720; 1,095); 0,2827	-0,072 (-0,1976; 0,0537); 0,2616	0,824 (0,584; 1,162); 0,2700
	positiv	166	95	57,2	8,3	147	84	57,1	5,5	1,004 (0,641; 1,572); 0,9877	1,002 (0,826; 1,214); 1,0000	0,001 (-0,1090; 0,1107); 0,9877	1,033 (0,764; 1,396); 0,8322
	unbekannt	18	12	66,7	4,8	13	3	23,1	n. e.	6,667 (1,319; 33,693); 0,0217	2,889 (1,016; 8,213); 0,0290	0,436 (0,1199; 0,7519); 0,0069	3,719 (1,031; 13,418); 0,0448
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	25	11,7	n. e.	215	37	17,2	n. e.	0,636 (0,368; 1,100); 0,1055	0,679 (0,424; 1,087); 0,1305	-0,055 (-0,1216; 0,0110); 0,1024	0,664 (0,399; 1,105); 0,1148
	ja	75	19	25,3	n. e.	74	9	12,2	n. e.	2,450 (1,027; 5,848); 0,0435	2,083 (1,009; 4,302); 0,0580	0,132 (0,0083; 0,2551); 0,0365	2,288 (1,028; 5,090); 0,0426

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	5	10,2	n. e.	52	11	21,2	n. e.	0,424 (0,136; 1,324); 0,1395	0,482 (0,181; 1,288); 0,1753	-0,109 (-0,2492; 0,0302); 0,1244	0,495 (0,169; 1,444); 0,1979
	nicht mu- tiert	210	35	16,7	n. e.	208	24	11,5	n. e.	1,533 (0,877; 2,682); 0,1341	1,444 (0,891; 2,341); 0,1600	0,051 (-0,0152; 0,1178); 0,1308	1,479 (0,878; 2,493); 0,1417
	unbekannt	30	4	13,3	n. e.	29	11	37,9	n. e.	0,252 (0,069; 0,917); 0,0365	0,352 (0,126; 0,979); 0,0391	-0,246 (-0,4604; -0,0315); 0,0246	0,322 (0,101; 1,025); 0,0551
Dyspnoe													
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	34	28,1	n. e.	133	52	39,1	n. e.	0,609 (0,359; 1,032); 0,0653	0,719 (0,504; 1,025); 0,0841	-0,110 (-0,2253; 0,0053); 0,0615	0,691 (0,445; 1,073); 0,0994
	≥ 5 cm	168	55	32,7	n. e.	156	41	26,3	n. e.	1,365 (0,844; 2,207); 0,2042	1,246 (0,886; 1,751); 0,2244	0,065 (-0,0345; 0,1636); 0,2013	1,342 (0,891; 2,020); 0,1592

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Obstipation													
CLL 3001	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	125	26	20,8	n. e.	126	11	8,7	n. e.	2,746 (1,291; 5,838); 0,0087	2,383 (1,231; 4,610); 0,0077	0,121 (0,0341; 0,2073); 0,0063	2,550 (1,253; 5,188); 0,0098
	1	164	30	18,3	n. e.	163	34	20,9	n. e.	0,849 (0,491; 1,468); 0,5589	0,877 (0,565; 1,362); 0,5798	-0,026 (-0,1116; 0,0603); 0,5585	0,890 (0,541; 1,462); 0,6445

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An-zahl	%	Me- dian		An-zahl	%	Me- dian				
Diarrhoe													
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-I	59	15	25,4	n. e.	64	11	17,2	n. e.	1,642 (0,685; 3,939); 0,2662	1,479 (0,740; 2,958); 0,2790	0,082 (-0,0622; 0,2269); 0,2640	1,617 (0,735; 3,557); 0,2322
	II	98	9	9,2	n. e.	75	12	16,0	n. e.	0,531 (0,211; 1,336); 0,1786	0,574 (0,255; 1,291); 0,2399	-0,068 (-0,1689; 0,0326); 0,1849	0,543 (0,226; 1,305); 0,1721
	III	33	4	12,1	n. e.	43	11	25,6	n. e.	0,401 (0,115; 1,400); 0,1521	0,474 (0,166; 1,355); 0,1616	-0,135 (-0,3061; 0,0369); 0,1239	0,443 (0,138; 1,422); 0,1711
	IV	66	13	19,7	n. e.	76	4	5,3	n. e.	4,414 (1,363; 14,297); 0,0133	3,742 (1,282; 10,922); 0,0098	0,144 (0,0360; 0,2526); 0,0090	3,903 (1,271; 11,988); 0,0174
	unbekannt	33	8	24,2	n. e.	31	2	6,5	n. e.	4,640 (0,901; 23,901); 0,0665	3,758 (0,864; 16,341); 0,0833	0,178 (0,0080; 0,3478); 0,0401	4,103 (0,832; 20,241); 0,0829

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Senkung						
			An-zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	Herkunft												
	nicht his- panisch	256	42	16,4	n. e.	253	39	15,4	n. e.	1,077 (0,670; 1,732); 0,7599	1,064 (0,714; 1,587); 0,8090	0,010 (-0,0536; 0,0735); 0,7598	1,052 (0,679; 1,630); 0,8214
	andere	33	7	21,2	n. e.	36	1	2,8	n. e.	9,422 (1,091; 81,361); 0,0414	7,636 (0,992; 58,808); 0,0237	0,184 (0,0349; 0,3338); 0,0156	10,294 (1,254; 84,513); 0,0300
Fianzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	del11q												
	nein	202	44	21,8	n. e.	224	70	31,3	n. e.	0,613 (0,396; 0,949); 0,0282	0,697 (0,503; 0,965); 0,0289	-0,095 (-0,1779; -0,0115); 0,0257	0,666 (0,455; 0,976); 0,0371
	ja	87	14	16,1	n. e.	65	9	13,8	n. e.	1,193 (0,482; 2,955); 0,7025	1,162 (0,536; 2,518); 0,8204	0,022 (-0,0916; 0,1365); 0,6996	1,108 (0,472; 2,599); 0,8135

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-199: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obsti- pation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2905	0,0054	0,8335	0,5821	0,9021	0,6387	0,1540	0,6195	0,1267
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0154	0,9058	0,2062	0,0941	0,0404	0,0722	0,0023	0,6214	0,8609
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,8680	0,0193	0,2612	0,0175	0,9939	0,6819	0,2176	0,1225	0,9502
Region (Nordamerika vs. Latein- amerika vs. Europa vs. Asien)	0,7679	0,6074	0,4979	0,4192	0,0168	k. A.	0,1035	0,7501	k. A.
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,3833	0,0036	0,3095	0,0089	0,0094	0,2527	0,1522	0,1084	0,0258
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,3067	0,6300	0,4536	0,1977	0,8498	0,5526	0,9952	0,6533	0,1213
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,0025	0,0204	0,1364	0,0567	0,1151	0,1137	0,5473	0,8330	0,0195
Tumormasse (Bulky Dis- ease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,3650	0,9416	0,1620	0,6664	0,4100	0,4111	0,3866	0,2040	0,0990

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obsti- pation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,9889	0,2126	0,0872	0,9912	0,8304	0,8355	0,2333	0,3798	0,3002
del11q (ja vs. nein)	0,1547	0,6316	0,4963	0,3701	0,3734	0,2301	0,0916	0,9779	0,0136
β₂-Mikroglobulin zur Base- line (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,1097	0,0742	0,2636	0,2710	0,2409	0,2372	0,5743	0,2127	0,1009
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,9630	0,0017	0,4037	0,2798	0,2623	0,5972	0,2540	0,5776	0,9403
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (nicht erhöht vs. erhöht)	0,9635	0,7428	0,7236	0,3808	0,5450	0,5534	0,9364	0,5755	0,6496
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,8635	0,9544	0,4938	0,8809	0,8811	0,5362	0,8612	0,6023	0,2190
ZAP70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9699	0,8955	0,7684	0,2363	0,7147	0,8639	0,3286	0,3251	0,4776
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbe- kannt)	0,3039	0,4023	0,6212	0,1920	0,0453	0,0178	0,5214	0,1462	0,0197
Komplex aberranter Kary- otyp (ja vs. nein)	0,5308	0,8448	0,9164	0,8183	0,9324	0,7386	0,1355	0,1912	0,3057

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

Endpunkt Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit- losigkeit	Obsti- pation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig- keiten
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,5981	0,1243	0,0003	0,1045	0,9903	0,5560	0,8678	0,1078	0,0344
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,6360	0,1450	0,1562	0,1091	0,6672	0,3158	0,5866	0,1912	0,3364

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Gesamtpopulation, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Obstipation (p = 0,1540) und finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1267) Hinweise sowie für das Symptom Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0054) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe (p = 0,0941) und Appetitlosigkeit (p = 0,0722) ein Hinweis sowie für die Symptome Fatigue (p = 0,0154), Insomnie (p = 0,0404) und Obstipation (p = 0,0023) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptom Diarrhoe (p = 0,1225) ein Hinweis sowie für die Symptome Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0193) und Dyspnoe (p = 0,0175) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptom Obstipation (p = 0,1035) ein Hinweis und bei dem Symptom Insomnie (p = 0,0168) ein Beleg auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Obstipation (p = 0,1522) und Diarrhoe (p = 0,1084) ein Hinweis und bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0036), Dyspnoe (p = 0,0089), Insomnie (p = 0,0094) sowie finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0258) ein Beleg auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe (p = 0,1977) und finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1213) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Schmerz ($p = 0,1364$), Dyspnoe ($p = 0,0567$), Insomnie ($p = 0,1151$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,1137$) ein Hinweis sowie für die Symptome Fatigue ($p = 0,0025$), Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0204$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0195$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Schmerz ($p = 0,1620$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0990$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptom Schmerz ($p = 0,0872$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Fatigue ($p = 0,1547$) und Obstipation ($p = 0,0916$) ein Hinweis sowie für das Symptom finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0136$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Fatigue ($p = 0,1097$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,1009$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptom Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0017$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Dyspnoe ($p = 0,1920$) und Diarrhoe ($p = 0,1462$) ein Hinweis sowie für die Symptome Insomnie ($p = 0,0453$), Appetitlosigkeit ($p = 0,0178$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0197$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach komplex aberranter Karyotyp zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Obstipation ($p = 0,1355$) und Diarrhoe ($p = 0,1912$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1243$), Dyspnoe ($p = 0,1045$) und Diarrhoe ($p = 0,1078$) ein Hinweis sowie für die Symptome Schmerz ($p = 0,0003$) und finanzielle Schwierigkeiten ($p = 0,0344$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Symptome Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,1450$), Schmerz ($p = 0,1562$), Dyspnoe ($p = 0,1091$) und Diarrhoe ($p = 0,1912$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-200: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Fatigue									
CLL3001	Del11q								
	Ja	87	180 32,037 22,231	-5,107 1,362	65	199 31,547 23,060	-5,597 1,330	0,490 (-2,603; 3,582); 0,7556	0,026 (-0,175; 0,228)
	Nein	202	74 33,784 23,440	-7,033 2,660	224	56 37,698 22,491	-4,178 3,018	-2,856 (-8,919; 3,208); 0,3531	-0,126 (-0,473; 0,222)
	β ₂ -Mikroglobulin zur Baseline								
	≤ 3,5 mg/L	100	89 33,833 20,645	-6,176 1,841	110	91 30,525 21,634	-9,808 1,884	3,632 (-0,638; 7,901); 0,0950	0,206 (-0,087; 0,499)
	> 3,5 mg/L	189	165 31,852 23,555	-4,777 1,610	179	164 34,214 23,738	-2,523 1,624	-2,254 (-5,795; 1,288); 0,2114	-0,109 (-0,325; 0,107)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Übelkeit und Erbrechen									
CLL3001	Herkunft								
	Nicht-Hispanisch	256	224 6,994 13,326	1,157 0,750	253	222 8,709 15,831	1,925 0,768	-0,768 (-2,404; 0,868); 0,3568	-0,068 (-0,253; 0,118)
	Andere	33	30 12,222 13,082	2,269 2,360	36	32 9,896 20,240	-1,077 2,588	3,346 (-1,317; 8,010); 0,1561	0,243 (-0,257; 0,743)
	Diagnose								
	CLL	257	224 7,366 13,264	1,230 0,749	257	224 9,152 16,230	2,140 0,770	-0,911 (-2,570; 0,749) 0,2812	-0,080 (-0,265; 0,105)
	SLL	32	30 9,444 14,306	2,330 1,883	32	30 6,667 17,833	-1,231 1,907	3,561 (-1,062; 8,183); 0,1284	0,344 (-0,166; 0,854)
Schmerz									
CLL3001	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	187 1,401 0,691	-0,002 0,045	217	194 1,423 0,657	0,007 0,044	-0,010 (-0,105; 0,086); 0,8447	-0,015 (-0,216; 0,185)
	≥ 3	77	67 1,627 0,795	-0,175 0,291	72	60 1,633 0,863	-0,113 0,283	-0,062 (-0,266; 0,142); 0,5499	-0,027 (-0,375; 0,321)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	121	102 1,520 0,780	0,065 0,055	133	119 1,378 0,596	-0,009 0,056	0,073 (-0,054; 0,201); 0,2576	0,125 (-0,139; 0,390)
	≥ 5 cm	168	152 1,421 0,686	-0,059 0,067	156	135 1,556 0,798	0,032 0,069	-0,092 (-0,214; 0,030); 0,1406	-0,112 (-0,344; 0,120)
	Refraktäre Erkrankung								
	Nein	214	188 1,436 0,739	0,070 0,043	215	185 1,432 0,673	0,038 0,045	0,033 (-0,070; 0,136); 0,5345	0,054 (-0,149; 0,257)
	Ja	75	66 1,530 0,684	-0,228 0,080	74	69 1,580 0,812	-0,076 0,081	-0,152 (-0,323; 0,019); 0,0813	-0,230 (-0,568; 0,109)
	Diagnose								
	CLL	257	224 1,433 0,693	-0,012 0,041	257	224 1,473 0,714	0,028 0,042	-0,039 (-0,132; 0,053); 0,4031	-0,063 (-0,249; 0,122)
	SLL	32	30 1,667 0,922	0,111 0,115	32	30 1,467 0,730	-0,112 0,117	0,223 (-0,067; 0,512); 0,1285	0,352 (-0,158; 0,863)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
Dyspnoe									
CLL3001	Geschlecht								
	M	193	169 15,385 22,713	-1,274 1,586	189	161 15,528 22,058	-2,247 1,654	0,973 (-2,223; 4,169); 0,5495	0,047 (-0,169; 0,263)
	W	96	83 13,655 20,847	-2,015 2,099	100	92 19,928 26,177	-0,726 1,975	-1,289 (-6,009; 3,430); 0,5902	-0,068 (-0,365; 0,229)
	ECOG Performance Status bei Randomisierung								
	0	125	106 13,522 21,469	3,626 1,842	126	111 14,715 22,779	0,232 1,851	3,394 (-0,472; 7,260); 0,0850	0,177 (-0,090; 0,443)
	1	164	146 15,753 22,555	-5,979 1,555	163	142 19,014 24,278	-4,186 1,613	-1,793 (-5,379; 1,794); 0,3259	-0,094 (-0,326; 0,137)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	186 13,082 20,845	-4,292 1,391	217	193 15,371 23,565	-4,047 1,356	-0,244 (-3,241; 2,753); 0,8727	-0,013 (-0,214; 0,188)
	≥ 3	189	66 19,967 24,791	-3,759 8,134	179	60 22,778 23,363	-4,557 7,905	0,798 (-4,919; 6,515); 0,7829	0,013 (-0,337; 0,362)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	CD38-Status								
	Negativ	105	89 12,734 19,788	-5,272 1,967	129	120 19,167 25,072	-5,091 1,747	-0,181 (-4,293; 3,931); 0,9310	-0,010 (-0,284; 0,265)
	Positiv	166	146 15,982 23,233	2,072 1,641	147	122 13,661 20,887	0,290 1,796	1,782 (-1,829; 5,393); 0,3319	0,090 (-0,151; 0,330)
	Unbekannt	18	17 15,686 23,914	-11,51 5,761	13	11 33,333 29,814	1,913 7,086	-13,42 (-30,04; 3,200); 0,1084	-0,572 (-1,346; 0,203)
	Herkunft								
	Nicht- Hispanisch	256	223 15,396 22,082	-1,956 1,267	253	221 17,949 24,301	-2,131 1,290	0,175 (-2,651; 3,001); 0,9031	0,009 (-0,177; 0,195)
	Hispanisch	33	29 10,345 22,009	-5,259 3,529	36	32 11,458 18,177	-6,782 3,826	1,522 (-5,805; 8,850); 0,6789	0,075 (-0,428; 0,577)
	Diagnose								
	CLL	257	222 15,165 22,540	-2,451 1,258	257	224 18,006 23,795	-2,370 1,286	-0,081 (-2,923; 2,760); 0,9552	-0,004 (-0,190; 0,181)
	SLL	32	30 12,222 18,535	1,421 2,568	32	29 10,345 22,009	-1,384 2,617	2,806 (-3,576; 9,187); 0,3807	0,200 (-0,312; 0,712)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
Insomnie									
CLL3001	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	186 17,563 24,795	-7,700 1,543	217	193 17,271 22,591	-7,340 1,506	-0,360 (-3,644; 2,925); 0,8295	-0,017 (-0,219; 0,184)
	≥ 3	77	67 26,866 29,151	-10,76 10,021	72	60 20,000 26,182	-13,48 9,793	2,718 (-4,410; 9,846); 0,4518	0,034 (-0,314; 0,383)
Appetitlosigkeit									
CLL3001	Geschlecht								
	M	193	170 8,039 16,036	-2,001 1,443	189	163 9,816 17,345	-3,428 1,507	1,427 (-1,374; 4,228); 0,3169	0,075 (-0,140; 0,290)
	W	96	84 16,270 27,621	-4,304 2,153	100	91 19,048 26,825	-3,002 2,047	-1,302 (-6,086; 3,483); 0,5917	-0,066 (-0,363; 0,230)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	187 9,804 19,678	-3,219 1,272	217	194 11,856 20,704	-3,609 1,247	0,390 (-2,302; 3,083); 0,7756	0,022 (-0,178; 0,223)
	≥ 3	77	67 13,433 23,967	-3,402 7,938	72	60 17,222 24,156	-3,102 7,711	-0,300 (-5,915; 5,314); 0,9159	-0,005 (-0,353; 0,344)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
Obstipation									
CLL3001	Alter								
	< 65 Jahre	145	131 10,687 20,367	2,127 1,383	160	146 9,132 20,160	0,190 1,371	1,937 (-1,227; 5,101) 0,2291	0,119 (-0,117; 0,356)
	≥ 65 Jahre	144	123 12,466 20,645	-1,918 1,608	129	108 13,889 20,946	0,185 1,692	-2,104 (-5,600; 1,393) 0,2369	-0,119 (-0,378; 0,140)
	Region								
	Nordamerika	65	57 16,374 21,933	4,536 1,947	61	52 11,538 17,320	2,322 2,085	2,214 (-2,645; 7,072); 0,3680	0,149 (-0,227; 0,526)
	Lateinamerika	14	13 28,205 29,957	-3,470 4,968	18	17 11,765 23,396	-8,313 4,795	4,843 (-7,872; 17,558); 0,4386	0,257 (-0,469; 0,982)
	Europa	210	184 8,877 18,431	-0,967 1,300	209	184 11,051 21,308	0,066 1,317	-1,033 (-3,767; 1,702); 0,4582	-0,058 (-0,263; 0,146)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	54 16,667 25,698	1,457 2,520	64	56 18,452 23,715	2,516 2,670	-1,059 (-7,298; 5,180); 0,7366	-0,055 (-0,429; 0,319)
	II	98	91 9,890 18,254	1,446 1,833	75	69 8,213 20,135	0,425 1,909	1,020 (-3,164; 5,205); 0,6306	0,061 (-0,252; 0,374)
	III	33	25 14,667 19,437	-6,344 3,432	43	37 14,414 25,508	-1,325 3,115	-5,019 (-13,27; 3,233); 0,2283	-0,276 (-0,786; 0,234)
	IV	66	53 6,918 15,133	-3,313 1,455	76	64 8,333 15,713	-3,651 1,420	0,337 (-3,146; 3,821); 0,8481	0,031 (-0,333; 0,395)
	Unbekannt	33	31 12,903 23,847	4,387 2,666	31	28 5,952 13,001	-0,220 2,869	4,608 (-2,587; 11,802); 0,2044	0,308 (-0,206; 0,822)
	Del11q								
	Nein	202	180 10,185 18,677	-0,129 1,132	224	199 9,715 18,817	-0,091 1,113	-0,038 (-2,518; 2,442); 0,9761	-0,002 (-0,204; 0,199)
	Ja	87	74 14,865 24,139	1,325 2,512	65	55 16,364 25,558	1,630 2,862	-0,304 (-6,129; 5,520); 0,9177	-0,014 (-0,363; 0,335)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	Komplex aberranter Karyotyp								
	Nein	271	240 11,111 20,379	-0,258 1,077	270	238 11,625 20,999	0,193 1,109	-0,451 (-2,875; 1,972); 0,7146	-0,027 (-0,206; 0,153)
	Ja	18	14 19,048 21,540	6,481 3,603	19	16 4,167 11,386	-3,213 3,294	9,694 (-0,322; 19,170); 0,0573	0,733 (-0,009; 1,476)
Diarrhoe									
CLL3001	Ethnizität								
	Weiß	25	21 12,698 16,587	1,552 3,147	25	24 1,389 6,804	-8,567 3,282	10,119 (2,813; 17,425); 0,0078	0,663 (0,061; 1,265)
	Nicht-Weiß	264	232 11,782 21,378	4,429 1,133	264	229 9,025 19,145	2,562 1,159	1,868 (-0,480; 4,215); 0,1186	0,107 (-0,075; 0,290)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	54 18,519 24,798	5,535 2,229	64	56 10,714 23,874	1,007 2,381	4,528 (-0,867; 9,922); 0,0988	0,265 (-0,110; 0,640)
	II	98	90 8,889 17,877	6,409 1,838	75	69 9,662 18,169	3,345 1,899	3,063 (-0,896; 7,023); 0,1285	0,183 (-0,131; 0,498)
	III	33	25 12,000 23,333	0,191 3,141	43	37 9,009 15,008	-6,523 3,118	6,714 (-0,066; 13,493); 0,0522	0,380 (-0,132; 0,892)
	IV	66	53 10,692 21,457	1,332 1,843	76	63 4,233 12,689	0,831 1,785	0,500 (-3,981; 4,982); 0,82852	0,036 (-0,329; 0,402)
	Unbekannt	33	31 10,753 18,027	-2,096 2,628	31	28 8,333 21,517	2,728 2,816	-4,824 (-11,92; 2,274); 0,1786	-0,328 (-0,843; 0,186)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	CD38-Status								
	Negativ	105	90 12,593 22,667	3,341 1,866	129	120 7,500 18,058	0,809 1,654	2,532 (-1,360; 6,424); 0,2010	0,141 (-0,132; 0,415)
	Positiv	166	146 12,785 20,811	4,708 1,450	147	122 8,470 18,463	0,892 1,585	3,816 (0,927; 6,705); 0,0098	0,218 (-0,023; 0,459)
	Unbekannt	18	17 0,000 0,000	-4,734 2,994	13	11 15,152 22,918	3,397 3,826	-8,132 (-16,32; 0,053); 0,0514	-0,657 (-1,436; 0,122)
	Komplex aberranter Karyotyp								
	Nein	271	239 11,715 21,002	4,008 1,063	270	237 8,720 18,889	1,860 1,100	2,148 (-0,138; 4,433) 0,0654	0,129 (-0,051; 0,309)
	Ja	18	14 14,286 21,540	1,315 4,230	19	16 2,083 8,333	-5,390 4,007	7,245 (-4,374; 18,864); 0,2123	0,458 (-0,269; 1,185)
	Herkunft								
	Nicht- Hispanisch	256	223 11,659 21,072	3,717 1,078	253	222 8,408 17,920	1,198 1,102	2,519 (0,199; 4,838); 0,0334	0,155 (-0,031; 0,341)
	Andere	33	30 13,333 20,715	4,605 4,018	36	31 7,527 22,294	1,576 4,535	3,029 (-5,386; 11,443); 0,4740	0,128 (-0,374; 0,631)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	Diagnose								
	CLL	257	223 12,108 21,642	4,530 1,091	257	223 8,221 18,097	1,246 1,122	3,284 (0,889; 5,679); 0,0073	0,199 (0,013; 0,385)
	SLL	32	30 10,000 15,536	-2,880 2,814	32	30 8,889 21,323	1,321 2,868	-4,202 (-11,07; 2,665); 0,2253	-0,271 (-0,780; 0,237)
Finanzielle Schwierigkeiten									
CLL3001	Alter								
	< 65 Jahre	145	131 17,048 24,238	-2,260 1,727	160	146 15,525 24,185	-5,671 1,710	3,412 (-0,618; 7,441); 0,0967	0,169 (-0,068; 0,405)
	≥ 65 Jahre	144	123 12,195 23,481	0,281 1,711	129	108 8,025 18,718	-2,381	2,662 (-1,220; 6,544); 0,1779	0,141 (-0,118; 0,400)
	ECOG Performance Status bei Randomisierung								
	0	125	107 15,265 23,915	-0,090 1,991	126	111 9,009 17,376	-5,987 1,984	5,897 (1,525; 10,269); 0,0084	0,284 (0,018; 0,551)
	1	164	147 14,286 24,050	-2,375 1,543	163	143 14,918 25,231	-2,954 1,600	0,579 (-3,082; 4,241); 0,7556	0,031 (-0,200; 0,261)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	121	102 15,686 25,565	1,653 1,790	133	120 11,111 21,317	-4,767 1,774	6,420 (2,129; 10,710); 0,0035	0,341 (0,076; 0,607)
	≥ 5 cm	168	152 14,035 22,865	-5,319 2,006	156	134 13,433 23,166	-5,705 2,061	0,386 (-3,325; 4,097); 0,8378	0,016 (-0,216; 0,248)
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	100	89 17,603 26,155	-1,595 1,990	110	91 10,623 19,801	-8,803 2,039	7,208 (2,536; 11,880); 0,0027	0,378 (0,083; 0,672)
	> 3,5 mg/L	189	165 13,131 22,601	-1,796 1,584	179	163 13,292 23,582	-2,343 1,601	0,548 (-2,955; 4,051); 0,7584	0,027 (-0,190; 0,243)

Tabelle 4-201: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Fatigue									
CLL3001	Geschlecht								
	M	193	170 31,242 23,500	-4,117 1,596	189	163 28,971 20,415	-5,440 1,663	1,323 (-2,065; 4,710); 0,4429	0,063 (-0,152; 0,278)
	W	96	84 35,185 20,396	-7,440 2,061	100	92 39,855 25,738	-5,065 1,924	-2,375 (-7,033; 2,284); 0,3156	-0,127 (-0,424; 0,169)
	Anzahl Vorthapien								
	< 3	212	187 30,541 21,939	-7,717 1,382	217	195 31,510 22,993	-6,935 1,343	-0,781 (-3,789; 2,226); 0,6097	-0,042 (-0,242; 0,159)
	≥ 3	77	67 38,143 23,469	-18,01 8,691	72	60 37,047 22,777	-18,52 8,433	0,509 (-5,598; 6,616); 0,8693	0,007 (-0,341; 0,356)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Übelkeit und Erbrechen									
CLL3001	Alter								
	< 65 Jahre	145	131 8,651 12,802	0,833 0,991	160	146 11,073 17,755	2,305 0,996	-1,472 (-3,651; 0,707); 0,1845	-0,126 (-0,362; 0,110)
	≥ 65 Jahre	144	123 6,504 13,934	2,065 1,010	129	108 5,864 13,919	0,831 1,062	1,233 (-0,912; 3,379); 0,2582	0,111 (-0,148; 0,370)
	Ethnizität								
	Nicht-weiß	25	21 11,905 13,063	5,407 2,054	25	24 7,639 17,010	0,481 2,213	4,926 (0,115; 9,737); 0,0450	0,485 (-0,109; 1,080)
	Weiß	264	233 7,225 13,366	1,111 0,771	264	230 8,986 16,378	1,994 0,789	-0,883 (-2,517; 0,751); 0,2887	-0,074 (-0,257; 0,108)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	54 11,420 16,453	1,279 1,740	64	56 14,286 18,917	2,302 1,848	-1,023 (-5,282; 3,236); 0,6341	-0,077 (-0,451; 0,297)
	II	98	91 7,875 14,770	4,519 1,321	75	69 10,386 18,546	5,097 1,374	-0,578 (-3,437; 2,282); 0,6902	-0,048 (-0,361; 0,265)
	III	33	25 5,333 9,280	-0,994 1,650	43	37 5,405 11,820	-1,484 1,609	0,490 (-3,162; 4,143); 0,7891	0,053 (-0,454; 0,561)
	IV	66	53 4,088 7,943	-1,730 0,915	76	64 5,469 11,133	-0,455 0,910	-1,275 (-3,458; 0,908); 0,2492	-0,182 (-0,547; 0,182)
	Unbekannt	33	31 8,065 12,073	1,794 1,708	31	28 6,548 18,336	-1,053 0,850	-1,053 (-1,780; 7,473); 0,2226	0,296 (-0,218; 0,810)
	Anzahl Vorthapien								
	< 3	212	187 7,219 12,695	0,323 0,747	217	194 7,906 14,315	1,123 0,737	-0,799 (-2,341; 0,742); 0,3086	-0,078 (-0,279; 0,123)
	≥ 3	77	67 8,706 15,175	1,646 6,207	72	60 11,944 21,718	1,342 6,022	0,304 (-4,067; 4,675); 0,8905	0,006 (-0,342; 0,355)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	Zytopenie zur Baseline								
	Nein	167	155 9,570 15,189	2,327 0,945	134	122 10,929 18,774	2,919 1,024	-0,592 (-2,735; 1,550); 0,5865	-0,051 (-0,288; 0,186)
	Ja	122	99 4,545 9,165	-0,130 1,069	155	132 6,944 13,667	0,776 1,030	-0,907 (-3,095; 1,282); 0,4150	-0,080 (-0,341; 0,181)
Schmerz									
CLL3001	Herkunft								
	Nicht-Hispanisch	256	224 1,415 0,691	-0,047 0,040	253	222 1,468 0,710	0,014 0,041	-0,061 (-0,151; 0,028); 0,1784	-0,101 (-0,287; 0,084)
	Andere	33	30 1,800 0,887	0,421 0,153	36	32 1,500 0,762	0,082 0,168	0,339 (0,026; 0,652); 0,0341	0,379 (-0,124; 0,882)
Dyspnoe									
CLL3001	Ethnizität								
	Nicht-Weiß	25	21 7,937 14,548	-10,21 2,948	25	24 9,722 18,334	-10,78 3,013	0,571 (-6,483; 7,626) 0,8708	0,040 (-0,545; 0,626)
	Weiß	264	231 15,440	-1,843 1,293	264	229 17,904	-2,224 1,317	0,381 (-2,409; 3,171);	0,019 (-0,164; 0,202)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
			22,569			24,075		0,7885	
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	53 18,868 26,562	-0,077 2,514	64	56 20,833 26,638	-1,729 2,674	1,653 (-4,435; 7,740); 0,5911	0,086 (-0,290; 0,462)
	II	98	90 14,815 22,959	-1,565 2,076	75	69 18,357 23,939	-0,230 2,159	-1,335 (-5,942; 3,271); 0,5677	-0,071 (-0,384; 0,243)
	III	33	25 17,333 19,532	-9,922 3,235	43	37 17,117 24,371	-9,510 3,148	-0,412 (-7,493; 6,669); 0,9075	-0,023 (-0,530; 0,484)
	IV	66	53 12,579 18,750	-2,110 2,404	76	64 15,104 20,513	-4,542 2,259	2,432 (-3,340; 8,205); 0,4053	0,137 (-0,228; 0,501)
	Unbekannt	33	31 9,677 17,625	0,838 2,460	31	27 11,111 22,646	-0,101 2,688	0,939 (-5,865; 7,744); 0,7822	0,068 (-0,448; 0,584)
	Insomnie								
CLL3001	Geschlecht								
	M	193	169 16,765 24,700	-5,453 1,773	189	162 15,226 20,041	-7,515 1,841	2,061 (-1,475; 5,598); 0,2523	0,089 (-0,127; 0,304)
	W	96	84	-9,320	100	91	-8,107	-1,213	-0,054

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
			26,587 28,237	2,457		22,711 28,058	2,318	(-6,739; 4,313); 0,6652	(-0,351; 0,242)
	Region								
	Nordamerika	65	57 26,901 28,479	-4,572 2,836	61	51 20,915 21,040	-10,62 3,030	6,043 (-1,175; 13,261); 0,0999	0,281 (-0,098; 0,661)
	Lateinamerika	14	13 30,769 37,172	-0,862 4,276	18	17 23,529 30,625	-1,107 4,248	0,246 (-10,88; 11,368); 0,9638	0,015 (-0,707; 0,737)
	Europa	210	183 17,122 24,173	-8,187 1,653	209	184 16,667 23,376	-7,031 1,667	-1,156 (-4,452; 2,231); 0,5025	-0,051 (-0,256; 0,153)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	54 27,778 32,858	-2,384 3,121	64	55 25,455 24,815	-6,960 3,321	4,576 (-3,038; 12,190); 0,2360	0,193 (-0,184; 0,569)
	II	98	90 17,407 23,558	-7,876 2,167	75	69 14,976 22,533	-8,486 2,253	0,610 (-4,062; 5,282); 0,7968	0,031 (-0,283; 0,345)
	III	33	25 22,667 24,944	-11,80 3,951	43	37 18,919 24,268	-8,398 3,769	-3,399 (-12,39; 5,588); 0,4517	-0,157 (-0,665; 0,351)
	IV	66	53 14,465 21,192	-9,317 2,423	76	64 13,542 20,331	-7,580 2,279	-1,736 (-7,651; 4,178); 0,5617	-0,097 (-0,461; 0,267)
	Unbekannt	33	31 21,505 27,953	-5,106 3,580	31	28 19,048 26,338	-7,525 3,898	2,419 (-7,528; 12,365); 0,6268	0,120 (-0,392; 0,631)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	CD38-Status								
	Negativ	105	91 21,612 26,469	-5,765 2,250	129	121 18,733 25,420	-8,175 1,998	2,410 (-2,280; 7,101); 0,3121	0,111 (-0,161; 0,383)
	Positiv	166	146 19,635 26,744	-5,808 1,863	147	121 15,702 20,218	-7,298 2,037	1,490 (-2,621; 5,602); 0,4760	0,066 (-0,175; 0,307)
	Unbekannt	18	16 14,583 20,972	-16,63 5,229	13	11 33,333 29,814	2,524 6,593	-19,16 (-34,10; -4,208); 0,0144	-0,906 (-1,714; -0,099)
Appetitlosigkeit									
CLL3001	CD38-Status								
	Negativ	105	91 13,553 24,834	-3,370 1,906	129	121 11,846 20,575	-5,180 1,698	1,450 (-2,505; 5,405); 0,4705	0,079 (-0,193; 0,351)
	Positiv	166	146 9,361 18,255	0,029 1,568	147	122 12,842 21,189	-0,732 1,721	0,761 (-2,528; 4,050); 0,6489	0,040 (-0,200; 0,281)
	Unbekannt	18	17 7,843 18,743	-7,713 4,550	13	11 30,303 31,463	7,985 5,684	-15,70 (-28,55; -2,850); 0,0191	-0,841 (-1,633; -0,049)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Obstipation									
CLL3001	Geschlecht								
	M	193	170 11,961 20,370	3,178 1,426	189	163 10,225 19,363	1,130 1,487	2,048 (-0,829; 4,924); 0,1623	0,109 (-0,106; 0,324)
	W	96	84 10,714 20,801	-6,572 1,694	100	91 12,821 22,646	-3,155 1,608	-3,417 (-7,219; 0,386); 0,0778	-0,222 (-0,519; 0,076)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Finanzielle Schwierigkeiten									
CLL3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	54 19,136 26,384	-1,862 2,757	64	56 16,667 28,427	-1,943 2,903	0,081 (-6,851; 7,013); 0,9815	0,004 (-0,370; 0,378)
	II	98	91 12,454 22,026	3,161 2,051	75	69 11,111 19,526	-2,126 2,160	5,288 (0,645; 9,930); 0,0259	0,280 (-0,034; 0,595)
	III	33	25 21,333 27,012	3,987 4,003	43	37 10,811 20,867	-5,447 3,699	9,434 (-0,073; 18,941); 0,0517	0,439 (-0,074; 0,953)
	IV	66	53 12,579 22,858	-5,143 2,227	76	64 10,417 20,466	-5,581 2,119	0,438 (-4,947; 5,824); 0,8722	0,026 (-0,338; 0,390)
	Unbekannt	33	31 11,828 23,646	-6,773 3,044	31	28 13,095 20,963	-8,767 3,383	1,994 (-6,638; 10,626); 0,6447	0,115 (-0,396; 0,626)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	Anzahl Vorthérapien								
	< 3	212	187 13,547 23,330	-1,765 1,414	217	194 10,653 21,216	-5,364 1,379	3,600 (0,484; 6,716); 0,0237	0,187 (-0,014; 0,388)
	≥ 3	77	67 17,910 25,511	-14,73 8,962	72	60 17,778 24,904	-13,86 8,695	-0,866 (-7,145; 5,413); 0,7853	-0,012 (-0,361; 0,336)
	Del11q								
	Nein	202	180 13,704 24,101	-2,771 1,340	224	199 12,563 21,547	-5,991 1,312	3,220 (0,190; 6,250); 0,0373	0,176 (-0,026; 0,378)
	Ja	87	74 17,117 23,566	2,608 2,889	65	55 11,515 25,025	3,437 3,248	-0,829 (-7,744; 6,086); 0,8127	-0,034 (-0,383; 0,315)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL3001	CD38-Status								
	Negativ	105	91 13,187 22,705	-3,753 1,967	129	121 11,295 21,754	-4,539 1,703	0,786 (-3,473; 5,045); 0,7163	0,042 (-0,230; 0,314)
	Positiv	166	146 15,525 24,810	1,753 1,762	147	122 11,202 21,688	-4,224 1,942	5,978 (1,995; 9,961); 0,0034	0,280 (0,038; 0,522)
	Unbekannt	18	17 15,686 23,914	-15,95 4,170	13	11 36,364 23,355	0,409 5,350	-16,36 (-28,65; -4,062); 0,0117	-0,947 (-1,748; -0,146)
	Herkunft								
	Nicht- Hispanisch	256	224 14,286 23,502	-1,811 1,274	253	222 13,213 22,989	-3,373 1,563	1,563 (-1,373; 4,499); 0,2961	0,082 (-0,104; 0,267)
	Andere	33	30 17,778 27,310	2,559 4,323	36	32 6,250 15,698	-9,459 4,612	12,108 (2,814; 21,402); 0,0116	0,487 (-0,019; 0,993)

EQ-5D-5L, MCID-VeränderungTabelle 4-202: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (7 Punkte), Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L			
	Verbesserung		Verschlechterung	
	VAS	<i>Utility Score</i>	VAS	<i>Utility Score</i>
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3618	0,7250	0,2598	0,4548
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3473	0,9757	0,7539	0,8612
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,5435	0,2301	0,1672	0,0807
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9759	0,5828	0,0328	0,9394
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,4836	0,6924	0,2943	0,1195
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,0867	0,9642	0,8257	0,3416
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,5163	0,7738	0,9756	0,3680
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,1595	0,1521	0,4158	0,0019
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,9440	0,5027	0,3042	0,3131
del11q (ja vs. nein)	0,7277	0,8075	0,0761	0,1824
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,7697	0,6656	0,0936	0,3131

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L			
	Verbesserung		Verschlechterung	
	VAS	Utility Score	VAS	Utility Score
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,5130	0,6518	0,4884	0,9975
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (erhöht vs. nicht erhöht)	0,8640	0,1728	0,6512	0,2026
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,0028	0,2971	0,8589	0,1205
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9544	0,5900	0,5200	0,7418
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,8249	0,2477	0,9787	0,0199
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,6426	0,2030	0,7350	0,6783
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,7765	0,3099	0,5181	0,1117
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,1139	0,7279	0,0967	0,8400

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p -Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

EQ-5D-5L MCID-Verbesserung

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p=0,0867$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (Bulky Disease) zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p=0,1595$) und Utility Score ($p=0,1521$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p=0,1728$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p=0,0028$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p=0,1139$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

EQ-5D-5L MCID-VerschlechterungEthnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p=0,1672$) und *Utility Score* ($p=0,0807$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p=0,0328$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p=0,1195$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p=0,0019$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS ($p=0,0761$) und *Utility Score* ($p=0,1824$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p=0,0936$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p=0,1205$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p=0,0199$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p=0,1117$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p=0,0967$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-203: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte); $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Diagnose												
	CLL	257	162	63,0	4,4	257	157	61,1	5,7	1,086 (0,761; 1,551) 0,6495	1,032 (0,901; 1,181) 0,7162	0,019 (-0,0644; 0,1033) 0,6494	1,122 (0,896; 1,405) 0,3162
	SLL	32	15	46,9	n. e.	32	21	65,6	5,0	0,462 (0,169; 1,265) 0,1331	0,714 (0,457; 1,116) 0,2074	-0,188 (-0,4262; 0,0512) 0,1237	0,759 (0,381; 1,514) 0,4339
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	125	67	53,6	11,3	126	78	61,9	8,4	0,711 (0,430; 1,175) 0,1835	0,866 (0,700; 1,071) 0,2024	-0,083 (-0,2048; 0,0387) 0,1814	0,881 (0,631; 1,230) 0,4563
	1	164	110	67,1	3,8	163	100	61,3	4,2	1,283 (0,816; 2,019) 0,2807	1,093 (0,929; 1,286) 0,3005	0,057 (-0,0465; 0,1610) 0,2795	1,212 (0,917; 1,603) 0,1772

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	73	60,3	5,7	133	89	66,9	5,6	0,752 (0,450; 1,256) 0,2759	0,902 (0,747; 1,087) 0,2975	-0,066 (-0,1842; 0,0524) 0,2751	0,902 (0,656; 1,240) 0,5240
	≥ 5 cm	168	104	61,9	3,8	156	89	57,1	6,3	1,223 (0,784; 1,908) 0,3740	1,085 (0,906; 1,300) 0,4279	0,049 (-0,0584; 0,1554) 0,3735	1,237 (0,923; 1,658) 0,1548
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	57	47,1	n. e.	133	77	57,9	10,2	0,648 (0,394; 1,064) 0,0861	0,814 (0,641; 1,032] 0,1020	-0,108 (-0,2301; 0,0144) 0,0838	0,740 (0,521; 1,051) 0,0929
	≥ 5 cm	168	86	51,2	11,3	156	78	50,0	21,3	1,049 (0,678; 1,622) 0,8304	1,024 (0,825; 1,270) 0,9115	0,012 (-0,0970; 0,1209) 0,8304	1,104 (0,806; 1,513) 0,5378
	Erhöhter LDH-Wert zur <i>Baseline</i>												
	nicht erhöht	207	101	48,8	17,1	203	100	49,3	19,4	0,981 (0,666; 1,446) 0,9244	0,990 (0,813; 1,207) 1,0000	-0,005 (-0,1015; 0,0921) 0,9244	1,026 (0,774; 1,361) 0,8563
	erhöht	82	42	51,2	11,3	86	55	64,0	4,2	0,592 (0,319; 1,097) 0,0959	0,801 (0,615; 1,043) 0,1184	-0,127 (-0,2757; 0,0210) 0,0925	0,726 (0,480; 1,096) 0,1278

Tabelle 4-204: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL300 1	IgVH-Status												
	mutiert	49	31	63,3	5,0	52	27	51,9	8,4	1,595 (0,720; 3,534) 0,2504	1,218 (0,869; 1,708) 0,3149	0,113 (-0,0780; 0,3049) 0,2456	1,372 (0,808; 2,331) 0,2418
	nicht mutiert	210	133	63,3	4,0	208	127	61,1	5,9	1,102 (0,742; 1,636) 0,6314	1,037 (0,893; 1,205) 0,6867	0,023 (-0,0702; 0,1157) 0,6313	1,154 (0,900; 1,481) 0,2588
	unbe- kannt	30	13	43,3	n. e.	29	24	82,8	3,8	0,159 (0,048; 0,531) 0,0028	0,524 (0,337; 0,814) 0,0028	-0,394 (-0,6186; -0,1699) 0,0006	0,351 (0,173; 0,712) 0,0037
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
Für den EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> liegen keine Belege für eine Effektmodifikation vor.													

Tabelle 4-205: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Ethnizität												
	nicht weiß	25	9	36,0	n. e.	25	13	52,0	7,1	0,519 (0,167; 1,611) 0,2567	0,692 (0,364; 1,318) 0,3931	-0,160 (-0,4316; 0,1116) 0,2482	0,649 (0,275; 1,528) 0,3221
	weiß	264	111	42,0	n. e.	264	100	37,9	n. e.	1,190 (0,840; 1,686) 0,3286	1,110 (0,900; 1,369) 0,3743	0,042 (-0,0418; 0,1252) 0,3280	1,163 (0,886; 1,526) 0,2772
	Diagnose												
	CLL	257	99	38,5	n. e.	257	99	38,5	n. e.	1,000 (0,701; 1,427) 1,0000	1,000 (0,804; 1,244) 1,0000	0,000 (-0,0841; 0,0841) 1,0000	0,992 (0,750; 1,314) 0,9575
	SLL	32	21	65,6	8,3	32	14	43,8	n. e.	2,454 (0,894; 6,738) 0,0814	1,500 (0,941; 2,391) 0,1313	0,219 (-0,0192; 0,4567) 0,0716	1,987 (0,984; 4,010) 0,0554
	del11q												
	nein	202	92	45,5	n. e.	224	86	38,4	n. e.	1,342 (0,912; 1,975) 0,1354	1,186 (0,948; 1,484) 0,1412	0,072 (-0,0221; 0,1652) 0,1345	1,273 (0,947; 1,712) 0,1103
	ja	87	28	32,2	n. e.	65	27	41,5	n. e.	0,668 (0,343; 1,302) 0,2361	0,775 (0,509; 1,179) 0,3060	-0,094 (-0,2484; 0,0613) 0,2365	0,691 (0,401; 1,190) 0,1826

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	47	47,0	18	110	39	35,5	n. e.	1,614 (0,928; 2,809) 0,0901	1,326 (0,956; 1,838) 0,0942	0,115 (-0,0171; 0,2480) 0,0877	1,434 (0,931; 2,209) 0,1021
	> 3,5 mg/L	189	73	38,6	n. e.	179	74	41,3	n. e.	0,893 (0,588; 1,356) 0,5949	0,934 (0,727; 1,200) 0,6703	-0,027 (-0,1273; 0,0729) 0,5949	0,930 (0,670; 1,290) 0,6633
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i>													
CLL 3001	Ethnizität												
	nicht weiß	25	9	36,0	n. e.	25	6	24,0	n. e.	1,781 (0,521; 6,085) 0,3571	1,500 (0,627; 3,586) 0,5380	0,120 (-0,1319; 0,3719) 0,3504	1,583 (0,546; 4,595) 0,3978
	weiß	264	135	51,1	14,5	264	125	47,3	20,9	1,164 (0,827; 1,637) 0,3844	1,080 (0,908; 1,285) 0,4334	0,038 (-0,0473; 0,1231) 0,3837	1,139 (0,891; 1,456) 0,2988

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-I	59	26	44,1	n. e.	64	34	53,1	16,6	0,695 (0,342; 1,415) 0,3161	0,830 (0,574; 1,199) 0,3683	-0,091 (-0,2666; 0,0855) 0,3133	0,850 (0,505; 1,430) 0,5406
	II	98	55	56,1	13,9	75	27	36,0	n. e.	2,274 (1,226; 4,217) 0,0091	1,559 (1,100; 2,210) 0,0095	0,201 (0,0548; 0,3477) 0,0071	1,824 (1,131; 2,943) 0,0137
	III	33	14	42,4	n. e.	43	20	46,5	n. e.	0,847 (0,340; 2,114) 0,7225	0,912 (0,547; 1,520) 0,8174	-0,041 (-0,2659; 0,1842) 0,7219	0,665 (0,328; 1,348) 0,2577
	IV	66	28	42,2	n. e.	76	32	42,1	24,4	1,013 (0,520; 1,975) 0,9694	1,008 (0,685; 1,481) 1,0000	0,003 (-0,1597; 0,1661) 0,9694	1,067 (0,639; 1,781) 0,8047
	un- bekannt	33	21	63,6	11,3	31	18	58,1	13,1	1,264 (0,462; 3,456) 0,6482	1,096 (0,738; 1,627) 0,7983	0,056 (-0,1833; 0,2947) 0,6477	1,141 (0,583; 2,232) 0,700
	del11q												
	nein	202	106	52,5	13,9	224	99	44,2	21,9	1,394 (0,952; 2,042) 0,0881	1,187 (0,975; 1,446) 0,0990	0,083 (-0,0119; 0,1775) 0,0867	1,327 (1,005; 1,752) 0,0460
	ja	87	38	43,7	n. e.	65	32	49,2	15,3	0,800 (0,420; 1,524) 0,4971	0,887 (0,629; 1,251) 0,5150	-0,056 (-0,2156; 0,1046) 0,4967	0,792 (0,488; 1,285) 0,3451

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	30	61,2	8,3	52	24	46,2	20,7	1,842 (0,834; 4,068) 0,1307	1,327 (0,918; 1,918) 0,1634	0,151 (-0,0416; 0,3430) 0,1245	1,597 (0,914; 2,790) 0,1001
	nicht mutiert	210	96	45,7	19,4	208	92	44,2	21,9	1,062 (0,722, 1,561) 0,7605	1,034 (0,836; 1,278) 0,7689	0,015 (-0,0805; 0,1102) 0,7605	1,021 (0,765; 1,364) 0,8852
	un- bekannt	30	18	60,0	6,1	29	15	51,7	15,3	1,400 (0,499; 3,927) 0,5226	1,160 (0,734; 1,832) 0,6042	0,083 (-0,1698; 0,3354) 0,5208	1,383 (0,681; 2,807) 0,3699
	Herkunft												
	nicht hispa- nisch	256	124	48,4	19,0	253	118	46,6	20,9	1,075 (0,759; 1,522) 0,6848	1,039 (0,865; 1,247) 0,7228	0,018 (-0,0688; 0,1047) 0,6847	1,080 (0,838; 1,393) 0,5527
	andere	33	20	60,6	13,8	36	13	36,1	n. e.	2,722 (1,027; 7,214) 0,0441	1,678 (1,004; 2,807) 0,0551	0,245 (0,0160; 0,4739) 0,0360	1,884 (0,928; 3,826) 0,0797

Tabelle 4-206: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Region												
	Nord- amerika	65	33	50,8	14,1	61	20	32,8	n. e.	2,114 (1,026; 4,354) 0,0423	1,548 (1,006; 2,385) 0,0482	0,180 (0,0106; 0,3491) 0,0373	1,689 (0,956; 2,984) 0,0713
	Latein amerika	14	5	35,7	n. e.	18	12	66,7	6,6	0,278 (0,064; 1,206) 0,0873	0,536 (0,247; 1,163) 0,1527	-0,310 (-0,6418; 0,0228) 0,0679	0,533 (0,184; 1,539) 0,2446
	Europa	210	82	39,0	n. e.	209	80	38,3	n. e.	1,033 (0,697; 1,531) 0,8714	1,020 (0,801; 1,298) 0,9202	0,008 (-0,0856; 0,1010) 0,8714	1,032 (0,757; 1,408) 0,8407
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	n. e.	1	1	100	2,8	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
EQ-5D-5L (<i>Utility Score</i>)													
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	67	55,4	11,3	133	55	41,4	22,7	1,760 (1,070; 2,894) 0,0260	1,339 (1,035; 1,733) 0,0324	0,140 (0,0183; 0,2620) 0,0242	1,556 (1,082; 2,237) 0,0171
	≥ 5 cm	168	77	45,8	19,4	156	76	48,7	20,9	0,891 (0,576; 1,378) 0,6034	0,941 (0,747; 1,184) 0,6563	-0,029 (-0,1376; 0,0799) 0,6032	0,925 (0,672; 1,274) 0,6343
	CD38-Status												
	negativ	105	56	53,3	13,9	129	58	45,0	20,9	1,399 (0,834; 2,346) 0,2031	1,186 (0,913; 1,541) 0,2370	0,084 (-0,0446; 0,2121) 0,2011	1,247 (0,859; 1,811) 0,2449
	positiv	166	81	48,8	16,9	147	65	44,2	22,7	1,202 (0,770; 1,877) 0,4180	1,104 (0,869; 1,402) 0,4291	0,046 (-0,0648; 0,1564) 0,4172	1,152 (0,827; 1,605) 0,4019
	un- bekannt	17	7	38,9	n. e.	13	8	61,5	11,2	0,398 (0,092; 1,721) 0,2174	0,632 (0,307; 1,300) 0,2852	-0,226 (-0,5739; 0,1209) 0,2013	0,665 (0,236; 1,873) 0,4399

EQ-5D-5L, FACIT-Fatigue, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L und FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L							FACIT-Fatigue
	VAS	Utility Score						
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5681	0,0638	0,0065	0,0385	0,6203	0,4487	0,6333	0,1477
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0753	0,0003	0,0401	0,0771	0,0597	0,0072	0,0075	0,0437
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,8747	0,3904	0,5672	0,9694	0,5244	0,1240	0,1023	0,5808
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa)	0,0500	k. A.	k. A.	0,5762	0,8530	0,7036	0,0240	0,0832
RAI-Stadium bei Scree- ning (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbe- kannt)	0,7452	0,1301	0,0991	0,7747	0,2777	0,0371	0,0752	0,1532
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9528	0,1074	0,0881	0,0107	0,3721	0,2851	0,8330	0,0096

Subgruppe	Endpunkt	EQ-5D-5L						FACIT-Fatigue
	VAS	Utility Score						
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit	
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,0164	0,5466	0,3326	0,2437	0,0905	0,0966	0,6946	0,0049
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2395	0,0613	0,4322	0,5466	0,0907	0,0573	0,0060	0,0069
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,0194	0,0438	0,0434	0,3151	0,4171	0,0065	0,1293	0,8711
del11q (ja vs. nein)	0,2230	0,0372	0,0664	0,0022	0,0340	0,7140	0,1637	0,1963
β_2 -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i> ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,0818	0,0205	0,0928	0,3933	0,1127	0,0108	0,1829	0,3135
Zytopenie zur <i>Baseline</i> (ja vs. nein)	0,5313	0,5575	0,3090	0,5497	0,7011	0,9779	0,8998	0,9762
Erhöhter LDH-Wert zur <i>Baseline</i> (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9577	0,7947	0,6784	0,9635	0,5770	0,7086	0,5985	0,5187
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,1380	0,8669	0,4659	0,9756	0,9201	0,6181	0,1711	0,7501

Endpunkt Subgruppe	EQ-5D-5L							FACIT-Fatigue
	VAS	Utility Score						
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit	
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,5334	0,9976	0,6512	0,7601	0,5143	0,5488	0,5883	0,3340
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. un- bekannt)	0,7877	0,1761	0,0272	0,7303	0,2304	0,6152	0,9036	0,3286
Komplex aberranter Ka- ryotyp (ja vs. nein)	0,6545	0,9843	0,4064	0,9958	0,5865	0,9160	0,3145	0,9969
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,2285	0,1117	0,1310	0,0803	0,2029	0,0017	0,0099	0,9752
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,3127	0,1041	0,1380	0,7339	0,2519	0,1528	0,0645	0,4585

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p=0,0638) und FACIT-Fatigue (p=0,1477) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p=0,0065) und Selbstversorgung (p=0,0385) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS (p=0,0753) und bei den Einzeldomänen Selbstversorgung (p=0,0771) und alltägliche Tätigkeiten (p=0,0597) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p=0,0003), für die Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p=0,0401), Schmerz/ körperliche Beschwerden (p=0,0072) und Angst/ Niedergeschlagenheit (p=0,0075) sowie für den Endpunkt FACIT-Fatigue (p=0,0437) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Einzeldomänen Schmerz/ körperliche Beschwerden (p=0,1240) und Angst/ Niedergeschlagenheit (p=0,1023) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue (p=0,0832) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die EQ-5D-5L VAS (p=0,0500) und die Einzeldomäne Angst/ Niedergeschlagenheit (p=0,0240) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p=0,1301), den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p=0,0991) und Angst/ Niedergeschlagenheit (p=0,0752) sowie für den Endpunkt FACIT-Fatigue (p=0,1532) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Schmerz/ körperliche Beschwerden (p=0,371) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* (p=0,0371) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p=0,1074$) und der Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität ($p=0,0881$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Selbstversorgung ($p=0,0107$) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* und für den Endpunkt FACIT-Fatigue ($p=0,0096$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei den Einzeldomänen alltägliche Tätigkeiten ($p=0,0905$) und Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p=0,0966$) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS ($p=0,0164$) und FACIT-Fatigue ($p=0,0049$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p=0,0613$) und den Einzeldomänen alltägliche Tätigkeiten ($p=0,0907$) und Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p=0,0573$) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Angst/ Niedergeschlagenheit ($p=0,0060$) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* und für den Endpunkt FACIT-Fatigue ($p=0,0069$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich bei der Einzeldomäne Angst/ Niedergeschlagenheit ($p=0,1293$) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte EQ-5D VAS ($p=0,0194$), EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p=0,0438$) sowie für die Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität ($p=0,0434$) und Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p=0,0065$) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität ($p=0,0664$) und Angst/ Niedergeschlagenheit ($p=0,1637$) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* sowie für den Endpunkt FACIT-Fatigue ($p=0,1963$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert ($p=0,0372$) sowie für die Einzeldomänen Selbstversorgung ($p=0,0022$) und alltägliche Tätigkeiten ($p=0,0340$) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

β₂-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β₂-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p=0,0818) sowie bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p=0,0928), alltägliche Tätigkeiten (p=0,1127) und Angst/ Niedergeschlagenheit (0,1829) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p=0,0205) sowie für die Einzeldomäne Schmerz/ körperliche Beschwerden (p=0,0108) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p=0,1380) sowie bei der Einzeldomäne Angst/ Niedergeschlagenheit (p=0,1711) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p=0,1761) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomäne Beweglichkeit/ Mobilität (p=0,0272) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p=0,1117) sowie bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p=0,1310) und Selbstversorgung (p=0,0803) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Einzeldomänen Schmerz/ körperliche Beschwerden (p=0,0017) und Angst/ Niedergeschlagenheit (p=0,0099) des Endpunktes EQ-5D-5L *Utility Score* der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* Gesamtwert (p=0,1041) sowie bei den Einzeldomänen Beweglichkeit/ Mobilität (p=0,1380), Schmerz/ körperliche Beschwerden (p=0,1528) und Angst/ Niedergeschlagenheit (p=0,0645) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-208: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ EQ-5D-5L und FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
VAS									
CLL 3001	Geschlecht								
	männlich	193	169 72,018 17,879	7,095 1,186	189	163 71,528 15,478	6,912 1,233	0,183 (-2,376; 2,742); 0,8882	0,012 (-0,203; 0,227)
	weiblich	96	84 69,488 15,439	6,244 1,569	100	92 66,467 18,567	5,282 1,455	0,962 (-2,650; 4,573); 0,5998	0,068 (-0,228; 0,364)
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	100	89 69,708 18,006	5,129 1,438	110	91 72,989 15,484	7,724 1,470	2,595 (-5,956; 0,766); 0,1294	-0,188 (-0,481; 0,105)
	> 3,5 mg/L	189	164 71,976 16,619	7,889 1,167	179	164 67,878 17,264	5,488 1,172	2,401 (-0,235; 5,038); 0,0741	0,161 (-0,056; 0,377)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001 CLL 3001	IgVH-Status								
	mutiert	49	42 70,024 14,868	5,494 2,213	52	48 72,979 17,039	4,290 2,000	1,204 (-3,570; 5,978); 0,6173	0,086 (-0,329; 0,500)
	nicht mutiert	210	185 72,000 17,544	8,074 1,032	208	182 68,577 16,929	6,606 1,066	1,467 (-1,059; 3,994); 0,2541	0,103 (-0,101; 0,308)
	unbekannt	30	26 67,192 17,385	0,472 2,009	29	25 71,600 14,908	7,697 2,075	-7,225 (-12,33; -2,121) 0,0066	-0,704 (-1,271; -0,138)
Utility Score									
Gesamtwert									
CLL 3001	Alter								
	< 65 Jahre	145	140 0,911 0,115	0,011 0,010	160	155 0,910 0,129	0,022 0,010	-0,011 (-0,033; 0,011); 0,3318	-0,093 (-0,322; 0,135)
	≥ 65 Jahre	144	134 0,894 0,145	0,000 0,012	129	118 0,885 0,156	-0,016 0,013	0,017 (-0,011; 0,044); 0,2318	0,121 (-0,127; 0,369)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	58 0,865 0,142	0,006 0,018	64	62 0,862 0,185	-0,008 0,019	0,015 (-0,030; 0,059); 0,5105	0,103 (-0,255; 0,461)
	II	98	95 0,912 0,148	-0,004 0,013	75	72 0,916 0,138	0,008 0,014	-0,012 (-0,044; 0,019); 0,4333	-0,100 (-0,407; 0,206)
	III	33	29 0,892 0,103	0,011 0,019	43	39 0,906 0,098	0,023 0,018	-0,013 (-0,056; 0,031); 0,5660	-0,118 (-0,599; 0,363)
	IV	66	60 0,930 0,107	0,010 0,015	76	70 0,915 0,102	0,005 0,014	0,005 (-0,031; 0,040); 0,7992	0,040 (-0,305; 0,385)
	unbekannt	33	32 0,902 0,108	-0,017 0,017	31	30 0,889 0,167	-0,012 0,018	-0,004 (-0,051; 0,042); 0,8539	-0,044 (-0,542; 0,454)
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung								
	0	125	118 0,914 0,121	0,002 0,010	126	119 0,929 0,110	0,012 0,010	-0,010 (-0,031; 0,011); 0,3491	-0,090 (-0,345; 0,165)
	1	164	156 0,894 0,137	0,010 0,011	163	154 0,876 0,159	0,000 0,011	0,010 (-0,016; 0,036); 0,4658	0,071 (-0,152; 0,293)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	121	113 0,899 0,116	-0,003 0,010	133	127 0,917 0,099	0,017 0,010	-0,021 (-0,043; 0,002); 0,0755	-0,193 (-0,447; 0,061)
	≥ 5 cm	168	161 0,905 0,141	0,011 0,013	156	146 0,884 0,169	-0,008 0,013	0,019 (-0,006; 0,045); 0,1379	0,117 (-0,107; 0,341)
	CD38-Status								
	negativ	105	98 0,902 0,131	0,004 0,014	129	125 0,907 0,131	0,019 0,012	-0,016 (-0,044; 0,013); 0,2910	-0,116 (-0,381; 0,148)
	positiv	166	159 0,903 0,133	-0,005 0,010	147	135 0,892 0,154	-0,010 0,011	0,005 (-0,018; 0,029); 0,6459	0,043 (-0,187; 0,272)
	unbekannt	18	17 0,903 0,112	0,041 0,023	13	13 0,895 0,090	-0,030 0,029	0,072 (0,006; 0,137); 0,0344	0,716 (-0,030; 1,462)
	Herkunft								
	nicht hispanisch	256	243 0,905 0,132	0,013 0,008	253	238 0,892 0,147	0,006 0,008	0,007 (-0,012; 0,026); 0,4592	0,056 (-0,123; 0,235)
	andere	33	31 0,884 0,124	-0,030 0,022	36	35 0,945 0,080	0,022 0,024	0,052 (-0,096; -0,008); 0,0218	-0,393 (-0,881; 0,095)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
	Diagnose								
	CLL	257	243 0,906 0,127	0,012 0,008	257	241 0,900 0,139	0,007 0,008	0,005 (-0,013; 0,023); 0,5704	0,042 (-0,136; 0,221)
	SLL	32	31 0,878 0,159	-0,040 0,024	32	32 0,893 0,163	-0,004 0,024	-0,037 (-0,099; 0,025); 0,2397	-0,270 (-0,767; 0,226)
Beweglichkeit/ Mobilität									
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	58 1,741 0,909	0,039 0,081	64	62 1,742 1,007	0,049 0,086	-0,010 (-0,203; 0,182); 0,9163	-0,016 (-0,374; 0,342)
	II	98	95 1,463 0,848	0,055 0,081	75	72 1,472 0,787	0,018 0,084	0,037 (-0,151; 0,225); 0,6948	0,049 (-0,257; 0,356)
	III	33	29 1,448 0,632	-0,173 0,114	43	39 1,590 0,715	-0,103 0,108	-0,070 (-0,326; 0,186); 0,5880	-0,108 (-0,588; 0,373)
	IV	66	60 1,367 0,688	-0,119 0,082	76	70 1,471 0,717	-0,093 0,076	-0,025 (-0,220; 0,170); 0,7992	-0,040 (-0,385; 0,305)
	unbekannt	33	32 1,469 0,718	0,004 0,109	31	30 1,500 0,630	-0,110 0,120	0,114 (-0,193; 0,421); 0,4607	0,179 (-0,320; 0,678)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung								
	0	125	118 1,449 0,746	0,079 0,064	126	119 1,353 0,619	-0,030 0,064	0,109 (-0,023; 0,241); 0,1044	0,156 (-0,099; 0,411)
	1	164	156 1,538 0,838	-0,121 0,057	163	154 1,708 0,892	-0,039 0,059	-0,082 (-0,218; 0,053); 0,2322	-0,113 (-0,336; 0,109)
CLL 3001	del11q								
	nein	202	192 1,510 0,812	-0,027 0,048	224	216 1,481 0,722	-0,053 0,047	0,026 (-0,081; 0,133); 0,6319	0,038 (-0,156; 0,233)
	ja	87	82 1,476 0,773	-0,101 0,094	65	57 1,825 1,020	0,030 0,107	-0,131 (-0,343; 0,080); 0,2222	-0,157 (-0,496; 0,181)
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	100	98 1,520 0,789	-0,004 0,068	110	103 1,524 0,803	-0,136 0,070	0,132 (-0,024; 0,288); 0,0962	0,190 (-0,087; 0,467)
	> 3,5 mg/L	189	176 1,489 0,807	-0,025 0,056	179	170 1,571 0,806	0,049 0,056	-0,074 (-0,195; 0,047); 0,2294	-0,101 (-0,311; 0,110)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Herkunft								
	nicht hispanisch	256	243 1,506 0,800	-0,051 0,045	253	238 1,592 0,815	-0,036 0,046	-0,016 (-0,118; 0,087); 0,7633	-0,022 (-0,201; 0,157)
	andere	33	31 1,452 0,810	-0,003 0,125	36	35 1,286 0,667	-0,173 0,137	0,170 (-0,091; 0,431); 0,1963	0,225 (-0,260; 0,710)
	Diagnose								
	CLL	257	243 1,494 0,800	-0,049 0,044	257	241 1,560 0,825	-0,017 0,045	-0,032 (-0,131; 0,067); 0,5273	-0,046 (-0,225; 0,132)
	SLL	32	31 1,548 0,810	0,058 0,129	32	32 1,500 0,622	-0,195 0,129	0,253 (-0,079; 0,585); 0,1325	0,350 (-0,148; 0,848)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Selbstversorgung									
CLL 3001	Geschlecht								
	männlich	193	182 1,110 0,406	-0,014 0,033	189	175 1,074 0,322	-0,003 0,034	-0,010 (-0,076; 0,055); 0,7549	-0,023 (-0,231; 0,184)
	weiblich	96	92 1,141 0,459	0,037 0,049	100	98 1,204 0,574	0,085 0,046	-0,048 (-0,160; 0,063); 0,3918	-0,104 (-0,389; 0,180)
	Herkunft								
	nicht hispanisch	256	243 1,111 0,407	0,025 0,028	253	238 1,139 0,461	0,065 0,029	-0,040 (-0,103; 0,023); 0,2091	-0,091 (-0,270; 0,087)
	andere	33	31 1,194 0,543	-0,096 0,049	36	35 1,000 0,000	-0,182 0,054	0,086 (-0,015; 0,187); 0,0928	0,288 (-0,198; 0,774)
Alltägliche Tätigkeiten									
CLL 3001	Geschlecht								
	männlich	193	182 1,555 0,817	-0,089 0,059	189	175 1,566 0,754	-0,143 0,061	0,054 (-0,066; 0,173); 0,3800	0,067 (-0,141; 0,274)
	weiblich	96	92 1,696 0,752	-0,156 0,073	100	98 1,806 0,938	-0,056 0,069	-0,099 (-0,264; 0,065); 0,2353	-0,144 (-0,429; 0,141)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	201 1,542 0,741	-0,127 0,050	217	207 1,604 0,805	-0,108 0,048	-0,018 (-0,124; 0,088); 0,7339	-0,026 (-0,220; 0,168)
	≥ 3	77	73 1,767 0,921	-0,494 0,319	72	66 1,803 0,898	-0,470 0,310	-0,025 (-0,248; 0,199); 0,8271	-0,009 (-0,342; 0,324)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	121	113 1,619 0,783	-0,068 0,058	133	127 1,543 0,774	-0,177 0,058	0,108 (-0,024; 0,241); 0,1082	0,171 (-0,083; 0,425)
	≥ 5 cm	168	161 1,590 0,810	-0,076 0,074	156	146 1,747 0,869	0,023 0,076	-0,099 (-0,238; 0,041); 0,1650	-0,106 (-0,330; 0,118)
	CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>							
≤ 3,5 mg/L		100	98 1,663 0,786	-0,090 0,070	110	103 1,650 0,860	-0,194 0,072	0,104 (-0,054; 0,263); 0,1963	0,147 (-0,130; 0,424)
> 3,5 mg/L		189	176 1,568 0,804	-0,076 0,056	179	170 1,653 0,816	-0,006 0,056	-0,070 (-0,191; 0,051); 0,2575	-0,095 (-0,305; 0,116)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Schmerz/körperliche Beschwerden									
CLL 3001	Ethnizität								
	nicht weiß	25	23 1,957 0,928	0.017 0.137	25	25 1.520 0.963	-0.362 0.140	0.380 (0.055; 0.705); 0.0232	0.562 (-0.016; 1.140)
	weiß	264	251 1,606 0,805	-0.072 0.048	264	248 1.609 0.822	-0.081 0.049	0.010 (-0.096; 0.115); 0.8589	0.013 (-0.163; 0.188)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	201 1,602 0,813	-0,068 0,051	217	207 1,541 0,793	-0,118 0,050	0,050 (-0,059; 0,160); 0,3641	0,070 (-0,124; 0,265)
	≥ 3	77	73 1,726 0,838	-0,118 0,334	72	66 1,788 0,937	-0,091 0,325	-0,027 (-0,260; 0,207) 0,8213	-0,010 (-0,343; 0,323)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	121	113 1,735 0,845	0,038 0,058	133	127 1,528 0,711	-0,143 0,058	0,181 (0,047; 0,315); 0,0084	0,284 (0,029; 0,538)
	≥ 5 cm	168	161 1,565 0,797	-0,130 0,078	156	146 1,664 0,927	-0,062 0,080	-0,068 (-0,215; 0,079); 0,3611	-0,070 (-0,294; 0,154)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Diagnose								
	CLL	257	243 1,605 0,772	-0,085 0,046	257	241 1,606 0,820	-0,095 0,047	0,010 (-0,095; 0,114); 0,8545	0,014 (-0,165; 0,192)
	SLL	32	31 1,871 1,118	0,112 0,140	32	32 1,563 0,948	-0,158 0,142	0,270 (-0,089; 0,629); 0,1365	0,342 (-0,155; 0,840)
Angst/ Niedergeschlagenheit									
CLL 3001	Ethnizität								
	nicht weiß	25	23 1,435 0,662	-0,149 0,117	25	25 1,480 0,714	-0,444 0,117	0,295 (0,015; 0,576); 0,0396	0,516 (-0,060; 1,092)
	weiß	264	251 1,629 0,791	-0,143 0,045	264	248 1,585 0,780	-0,169 0,045	0,026 (-0,073; 0,125); 0,6066	0,036 (-0,139; 0,212)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	58 1,655 0,890	-0,180 0,090	64	62 1,758 0,843	-0,174 0,096	-0,007 (-0,228; 0,214); 0,9531	-0,009 (-0,367; 0,349)
	II	98	95 1,611 0,734	-0,143 0,076	75	72 1,556 0,785	-0,163 0,079	0,020 (-0,157; 0,197); 0,8256	0,028 (-0,278; 0,334)
	III	33	29 1,690 0,806	-0,197 0,135	43	39 1,667 0,701	-0,207 0,124	0,010 (-0,306; 0,326); 0,9496	0,013 (-0,467; 0,494)
	IV	66	60 1,567 0,789	-0,145 0,067	76	70 1,429 0,672	-0,266 0,064	0,121 (-0,040; 0,282); 0,1406	0,229 (-0,117; 0,575)
	unbekannt	33	32 1,563 0,716	0,046 0,101	31	30 1,467 0,860	-0,039 0,109	0,086 (-0,194; 0,365); 0,5410	0,148 (-0,351; 0,646)
	Refraktäre Erkrankung								
	nein	214	202 1,609 0,767	-0,139 0,046	215	201 1,552 0,793	-0,234 0,046	0,095 (-0,017; 0,207); 0,0971	0,145 (-0,050; 0,341)
	ja	75	72 1,625 0,830	-0,084 0,082	74	72 1,639 0,718	-0,021 0,084	-0,063 (-0,231; 0,106); 0,4622	-0,089 (-0,416; 0,238)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	del11q								
	nein	202	192 1,583 0,726	-0,099 0,047	224	216 1,551 0,758	-0,196 0,046	0,097 (-0,008; 0,202); 0,0689	0,147 (-0,047; 0,342)
	ja	87	82 1,683 0,901	-0,259 0,092	65	57 1,667 0,831	-0,176 0,104	-0,083 (-0,296; 0,129); 0,4392	-0,102 (-0,441; 0,236)
	ß ₂ -Mikroglobulin zur Baseline								
	≤ 3,5 mg/L	100	98 1,663 0,773	-0,195 0,068	110	103 1,573 0,800	-0,339 0,070	0,144 (-0,013; 0,302); 0,0716	0,210 (-0,068; 0,487)
	> 3,5 mg/L	189	176 1,585 0,788	-0,106 0,053	179	170 1,576 0,760	-0,104 0,054	-0,002 (-0,118; 0,115); 0,9762	-0,003 (-0,213; 0,208)
	IgVH-Status								
	mutiert	49	45 1,556 0,725	-0,057 0,114	52	51 1,549 0,832	-0,184 0,103	0,127 (-0,118; 0,373); 0,3056	0,171 (-0,231; 0,572)
	nicht mutiert	210	200 1,595 0,771	-0,172 0,046	208	193 1,591 0,786	-0,157 0,048	-0,014 (-0,124; 0,095); 0,7978	-0,022 (-0,220; 0,176)
	unbekannt	30	29 1,828 0,928	-0,086 0,104	29	29 1,517 0,574	-0,472 0,110	0,386 (0,108; 0,664); 0,0075	0,672 (0,143; 1,202)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Diagnose								
	CLL	257	243 1,609 0,787	-0,192 0,043	257	241 1,585 0,765	-0,219 0,044	0,027 (-0,073; 0,127); 0,5927	0,040 (-0,138; 0,218)
	SLL	32	31 1,645 0,755	0,169 0,110	32	32 1,500 0,842	0,011 0,110	0,158 (-0,119; 0,435); 0,2582	0,256 (-0,240; 0,752)
FACIT-Fatigue									
CLL 3001	Alter								
	< 65 Jahre	145	132 38,371 9,968	2,421 0,621	160	150 39,567 8,943	2,732 0,602	-0,311 (-1,788; 1,167); 0,6792	-0,043 (-0,277; 0,191)
	≥ 65 Jahre	144	131 38,695 9,770	1,371 0,683	129	114 39,061 9,467	2,254 0,721	-0,882 (-2,441; 0,677), 0,2662	-0,114 (-0,365; 0,138)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, $\pm$ STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Region								
	Nordamerika	65	60 35,350 12,484	0,902 0,890	61	53 38,736 8,812	4,268 0,954	-3,366 (-5,662; -1,070); 0,0045	-0,488 (-0,863; -0,113)
	Lateinamerika	14	14 41,143 10,494	-0,421 1,718	18	17 40,412 9,500	1,502 1,627	-1,923 (-6,393; 2,546); 0,3827	-0,294 (-1,005; 0,417)
	Europa	210	189 39,349 8,622	2,435 0,564	209	193 39,383 9,265	2,224 0,566	0,210 (-1,043; 1,463); 0,7416	0,027 (-0,174; 0,228)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Ver- änderung zur <i>Baseli- ne</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	55 36,273 9,925	1,551 0,872	64	58 37,690 10,435	1,661 0,921	-0,110 (-2,259; 2,038); 0,9192	-0,016 (-0,385; 0,353)
	II	98	93 40,559 8,361	2,351 0,805	75	71 40,239 9,356	2,327 0,843	0,024 (-1,920; 1,968); 0,9803	0,003 (-0,306; 0,312)
	III	33	28 34,571 11,510	1,077 1,439	43	39 38,256 8,353	2,970 1,328	-1,893 (-5,298; 1,512); 0,2709	-0,237 (-0,724; 0,250)
	IV	66	55 40,345 9,518	2,948 0,964	76	67 39,806 9,078	3,922 0,902	-0,974 (-3,293; 1,346), 0,4074	-0,134 (-0,491; 0,223)
	unbekannt	33	32 36,875 11,132	1,248 1,166	31	29 40,897 6,789	3,346 1,279	-2,098 (-5,361; 1,165); 0,2027	-0,313 (-0,818; 0,193)
	del11q								
	nein	202	185 38,389 9,977	1,652 0,510	224	203 40,094 8,282	2,673 0,496	-1,021 (-2,208; 0,166); 0,0917	-0,146 (-0,345; 0,054)
	ja	87	78 38,872 9,604	3,049 1,043	65	61 36,869 11,341	2,320 1,176	0,728 (-1,714; 3,171), 0,5563	0,079 (-0,256; 0,414)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode.									
b: Dargestellt anhand von Hedges' g									
LS Mean: <i>least square mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung									

Tabelle 4-209: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EQ-5D-5L und FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
VAS									
CLL 3001	Region								
	Nordamerika	65	57 73,965 17,790	7,647 1,661	61	52 74,615 18,520	8,688 1,779	-1,041 (-5,193; 3,111); 0,6194	-0,082 (-0,458; 0,294)
	Lateinamerika	14	13 82,462 18,451	7,472 3,457	18	17 70,588 13,375	0,869 3,205	6,603 (-2,357; 15,562); 0,1416	0,515 (-0,219; 1,250)
	Europa	210	183 69,508 16,480	6,521 1,113	209	185 68,292 16,419)	5,858 1,116	0,663 (1,806; 3,132); 0,5977	0,044 (-0,160; 0,248)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	186 72,876 16,104	8,084 1,069	217	195 71,379 15,687	7,496 1,032	0,588 (-1,782; 2,957), 0,6260	0,041 (-0,160; 0,241)
	≥ 3	77	67 66,463 19,008	12,655 6,044	72	60 64,250 19,141	11,344 5,865	1,311 (-2,920; 5,542); 0,5406	0,028 (-0,321; 0,376)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung								
	nein	214	187 70,615 16,212	6,534 0,963	215	186 71,387 15,911	7,399 0,980	-0,865 (-3,271; 1,541); 0,4800	-0,065 (-0,268; 0,138)
	ja	75	66 72,773 19,508	9,047 1,844	74	69 65,159 18,352	4,646 1,865	4,401 (0,408; 8,394); 0,0311	0,289 (-0,050; 0,628)
Utility Score									
Gesamtwert									
CLL 3001	Geschlecht								
	männlich	193	182 0,904 0,131	0,021 0,009	189	175 0,920 0,099	0,035 0,010	-0,015 (-0,034; 0,004); 0,1292	-0,116 (-0,324; 0,092)
	weiblich	96	92 0,901 0,130	-0,001 0,014	100	98 0,862 0,191	-0,025 0,013	0,024 (-0,009; 0,057); 0,1526	0,178 (-0,107; 0,463)
	Refraktäre Erkrankung								
	nein	214	202 0,906 0,124	0,001 0,008	215	201 0,905 0,143	0,011 0,009	-0,009 (-0,030; 0,011); 0,3642	-0,079 (-0,274; 0,116)
	ja	75	72 0,894 0,148	0,026 0,014	74	72 0,882 0,135	-0,003 0,014	0,029 (-0,002; 0,060); 0,0708	0,235 (-0,093; 0,562)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	del11q								
	nein	202	192 0,904 0,120	0,007 0,008	224	216 0,910 0,122	0,011 0,008	-0,005 (-0,022; 0,013); 0,5970	-0,042 (-0,237; 0,152)
	ja	87	82 0,899 0,153	0,008 0,019	65	57 0,858 0,196	-0,018 0,021	0,027 (-0,018; 0,071); 0,2407	0,159 (-0,179; 0,498)
	ß ₂ -Mikroglobulin zur Baseline								
	≤ 3,5 mg/L	100	98 0,900 0,115	-0,002 0,012	110	103 0,911 0,123	0,029 0,012	-0,031 (-0,059; -0,003); 0,0309	-0,250 (-0,527; 0,028)
	> 3,5 mg/L	189	176 0,904 0,139	0,010 0,010	179	170 0,892 0,152	-0,008 0,010	0,018 (-0,004; 0,040); 0,1033	0,140 (-0,071; 0,351)
Beweglichkeit/ Mobilität									
CLL 3001	Alter								
	< 65 Jahre	145	140 1,436 0,712	-0,071 0,053	160	155 1,471 0,715	-0,067 0,053	-0,004 (-0,123; 0,115); 0,9502	-0,006 (-0,234; 0,223)
	≥ 65 Jahre	144	134 1,567 0,880	0,012 0,069	129	118 1,661 0,898	0,029 0,072	-0,017 (-0,170; 0,136); 0,8258	-0,022 (-0,269; 0,226)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Geschlecht								
	männlich	193	182 1,500 0,813	-0,046 0,057	189	175 1,480 0,718	-0,082 0,060	0,036 (-0,080; 0,152); 0,5418	0,046 (-0,161; 0,254)
	weiblich	96	92 1,500 0,777	0,020 0,075	100	98 1,684 0,926	0,066 0,070	-0,045 (-0,214; 0,123); 0,5955	-0,065 (-0,349; 0,220)
	Refraktäre Erkrankung								
	nein	214	202 1,490 0,800	-0,021 0,045	215	201 1,488 0,782	-0,077 0,046	0,057 (-0,052; 0,165); 0,3070	0,087 (-0,108; 0,282)
	ja	75	72 1,528 0,804	-0,145 0,090	74	72 1,736 0,839	0,009 0,091	-0,153 (-0,341; 0,035); 0,1093	-0,200 (-0,528; 0,127)
	CD38-Status								
	negativ	105	98 1,520 0,763	0,040 0,071	129	125 1,528 0,809	-0,058 0,063	0,098 (-0,051; 0,247); 0,1964	0,139 (-0,125; 0,404)
	positiv	166	159 1,478 0,818	0,000 0,059	147	135 1,556 0,807	0,004 0,064	-0,004 (-0,136; 0,128); 0,9512	-0,006 (-0,235; 0,224)
	unbekannt	18	17 1,588 0,870	-0,164 0,164	131	13 1,769 0,725	0,424 0,206	-0,588 (-1,047; -0,129); 0,0143	-0,840 (-1,595; -0,085)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Selbstversorgung									
CLL 3001	Alter								
	< 65 Jahre	145	140 1,093 0,337	0,024 0,033	160	155 1,097 0,391	0,010 0,032	0,014 (-0,062; 0,089), 0,7215	0,034 (-0,194; 0,263)
	≥ 65 Jahre	144	134 1,149 0,498	0,014 0,042	129	118 1,153 0,483	0,105 0,044	-0,091 (-0,181; -0,000); 0,0491	-0,190 (-0,437; 0,058)
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung								
	0	125	118 1,119 0,417	0,004 0,028	126	119 1,059 0,270	-0,024 0,029	0,029 (-0,027; 0,084); 0,3111	0,092 (-0,163; 0,347)
	1	164	156 1,122 0,430	0,023 0,040	163	154 1,169 0,522	0,108 0,041	-0,085 (-0,178; 0,009); 0,0760	-0,169 (-0,392; 0,054)
	del11q								
	nein	202	192 1,135 0,472	-0,001 0,026	224	216 1,069 0,272	0,009 0,025	-0,011 (-0,064; 0,043); 0,6969	-0,029 (-0,224; 0,165)
	ja	87	82 1,085 0,281	0,070 0,075	65	57 1,316 0,760	0,231 0,085	-0,161 (-0,348; 0,025); 0,0896	-0,244 (-0,583; 0,095)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Alltägliche Tätigkeiten									
CLL 3001	del11q								
	nein	202	192 1,589 0,833	-0,084 0,048	224	216 1,602 0,771	-0,120 0,047	0,036 (-0,070; 0,142); 0,5047	0,053 (-0,142; 0,247)
	ja	87	82 1,634 0,712	-0,114 0,100	65	57 1,842 1,014	0,096 0,112	-0,209 (-0,441; 0,022); 0,0758	-0,238 (-0,577; 0,101)
Schmerz/körperliche Beschwerden									
CLL 3001	Geschlecht								
	männlich	193	182 1,621 0,790	-0,141 0,058	189	175 1,526 0,726	-0,227 0,060	0,087 (-0,030; 0,203); 0,1447	0,110 (-0,098; 0,317)
	weiblich	96	92 1,663 0,881	0,014 0,082	100	98 1,735 0,990	0,033 0,077	-0,019 (-0,206; 0,169); 0,8452	-0,024 (-0,309; 0,260)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	58 1,914 0,844	-0,025 0,101	64	62 1,823 0,933	0,020 0,107	-0,044 (-0,293; 0,204); 0,7238	-0,055 (-0,413; 0,303)
	II	98	95 1,558 0,834	-0,011 0,080	75	72 1,472 0,787	-0,090 0,083	0,078 (-0,106; 0,263); 0,4011	0,105 (-0,202; 0,411)
	III	33	29 1,690 0,712	0,035 0,111	43	39 1,487 0,644	-0,148 0,109	0,183 (-0,076; 0,442); 0,1630	0,284 (-0,199; 0,767)
	IV	66	60 1,400 0,669	-0,122 0,083	76	70 1,600 0,806	-0,112 0,078	-0,011 (-0,210; 0,189); 0,9157	-0,016 (-0,361; 0,328)
	unbekannt	33	32 1,750 0,950	-0,023 0,107	31	30 1,600 0,968	-0,164 0,116	0,141 (-0,156; 0,438); 0,3439	0,229 (-0,271; 0,728)
	Refraktäre Erkrankung								
	nein	214	202 1,639 0,860	0,058 0,049	215	201 1,572 0,840	-0,067 0,051	0,125 (0,005; 0,244); 0,0407	0,176 (-0,020; 0,371)
	ja	75	72 1,625 0,701	-0,343 0,084	74	72 1,681 0,819	-0,163 0,085	-0,179 (-0,357; -0,002); 0,0481	-0,252 (-0,579; 0,076)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	100	98 1,704 0,840	0,057 0,071	110	103 1,485 0,726	-0,187 0,073	0,245 (0,084; 0,406); 0,0030	0,339 (0,061; 0,618)
	> 3,5 mg/L	189	176 1,597 0,808	-0,131 0,058	179	170 1,671 0,889	-0,059 0,059	-0,072 (-0,199; 0,054); 0,2616	-0,094 (-0,305; 0,116)
CLL 3001	Herkunft								
	nicht hispanisch	256	243 1,593 0,805	-0,121 0,047	253	238 1,626 0,851	-0,100 0,047	-0,021 (-0,128; 0,085); 0,6936	-0,029 (-0,208; 0,150)
	andere	33	31 1,968 0,875	0,364 0,144	36	35 1,429 0,698	-0,114 0,157	0,478 (0,192; 0,764); 0,0015	0,549 (0,056; 1,042)
Angst/ Niedergeschlagenheit									
CLL 3001	Geschlecht								
	männlich	193	182 1,538 0,798	-0,200 0,053	189	175 1,457 0,650	-0,306 0,055	0,105 (-0,006; 0,217); 0,0635	0,145 (-0,063; 0,353)
	weiblich	96	92 1,761 0,732	-0,202 0,075	100	98 1,786 0,922	-0,145 0,071	-0,057 (-0,228; 0,114); 0,5112	-0,080 (-0,365; 0,204)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Region								
	Nordamerika	65	60 1,600 0,741	-0,083 0,069	61	56 1,429 0,599	-0,253 0,074	0,170 (-0,004; 0,344); 0,0559	0,313 (-0,054; 0,679)
	Lateinamerika	14	13 2,077 0,862	-0,023 0,198	18	17 1,647 0,786	-0,671 0,188	0,649 (0,145; 1,152); 0,0137	0,872 (0,115; 1,629)
	Europa	210	201 1,587 0,783	-0,225 0,053	209	199 1,608 0,815	-0,190 0,053	-0,034 (-0,146; 0,077); 0,5456	-0,046 (-0,242; 0,150)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	121	113 1,681 0,771	-0,096 0,057	133	127 1,425 0,624	-0,291 0,057	0,195 (0,061; 0,329); 0,0045	0,313 (0,058; 0,568)
	≥ 5 cm	168	161 1,565 0,789	-0,223 0,071	156	146 1,705 0,864	-0,151 0,072	-0,072 (-0,203; 0,059); 0,2824	-0,081 (-0,305; 0,143)
	Herkunft								
	nicht hispanisch	256	243 1,609 0,776	-0,170 0,044	253	238 1,605 0,782	-0,172 0,044	0,002 (-0,097; 0,101); 0,9693	0,003 (-0,176, 0,182)
	andere	33	31 1,645 0,839	-0,048 0,132	36	35 1,371 0,690	-0,476 0,145	0,428 (0,150; 0,705); 0,0031	0,535 (0,042; 1,027)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
FACIT-Fatigue									
CLL 3001	Geschlecht								
	männlich	193	177 39,090 9,869	1,213 0,578	189	172 40,250 8,661	2,291 0,602	-1,078 (-2,351; 0,195); 0,0967	-0,138 (-0,349; 0,072)
	weiblich	96	86 37,384 9,774	2,304 0,854	100	92 37,663 9,852	2,378 0,788	-0,074 (-2,045; 1,896); 0,9407	-0,010 (-0,304; 0,284)
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung								
	0	125	114 39,596 10,371	-1,099 0,686	126	116 41,871 7,821	1,352 0,687	-2,451 (-3,952; -0,950); 0,0015	-0,333 (-0,594; -0,073)
	1	164	149 37,718 9,390	4,098 0,611	163	148 37,372 9,657	3,337 0,627	0,761 (-0,726; 2,248); 0,3146	0,101 (-0,127; 0,329)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	192 38.89 9.821	2.691 0.537	217	200 39.790 9.020	3.244 0.521	-0.554 (-1.751; 0.643); 0.3636	-0.075 (-0.273; 0.123)
	≥ 3	77	71 37.563 9.941	3.697 3.362	72	64 37.969 9.519	4.497 3.255	-0.799 (-3.099; 1.501); 0.4931	-0.029 (-0.367; 0.308)

Studie	Subgruppe	Ibrutinib + BR			Placebo + BR			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	121	109 36,404 10,639	1,188 0,613	133	125 38,984 9,536	3,742 0,613	-2,554 (-4,004, -1,104); 0,0006	-0,385 (-0,644; -0,125)
	≥ 5 cm	168	154 40,039 8,989	2,044 0,739	156	139 39,676 8,827	1,154 0,751	0,890 (-0,641; 2,421); 0,2536	0,099 (-0,131; 0,328)
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode.									
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g									
LS Mean: <i>least square mean</i> (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung									

Hämatologische Verbesserung

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	Anhaltende hämatologische Verbesserung			Anwendung von Transfusionen
	Jegliche Verbesserung	Hämoglobin	Thrombozyten	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,9346	0,9745	0,2055	0,2893
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9270	0,8353	0,4447	0,6142
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2125	0,4318	0,3372	0,6230
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9321	0,3919	0,1897	0,1405
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,5873	0,9278	0,9356	0,9891
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,7618	0,4139	0,9125	0,5425
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1133	0,3296	0,0476	0,2963
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2792	0,4372	0,7687	0,2705
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,0023	0,0064	0,0555	0,5818
del11q (ja vs. nein)	0,3180	0,5006	0,0928	0,0817
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,5931	0,4688	0,8290	0,9607

Endpunkt Subgruppe	Anhaltende hämatologische Verbesserung			Anwendung von Transfusionen
	Jegliche Verbesserung	Hämoglobin	Thrombozyten	
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,3783	0,5435	0,3907	0,9702
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3030	0,1503	0,6478	0,2748
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,6735	0,4388	0,3874	0,2238
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,1767	0,7713	0,0254	0,3687
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,9657	0,3672	0,5534	0,9234
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,0158	0,0740	0,9813	0,5873
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,5150	0,2153	0,3052	0,6768
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,9834	0,8414	0,8198	0,9706

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p -Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei den Endpunkten Thrombozyten ($p=0,1897$) und Anwendung von Transfusionen ($p=0,1405$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien zeigte sich beim Endpunkt jegliche Verbesserung ($p=0,1133$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Thrombozyten ($p=0,0476$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Thrombozyten ($p=0,0555$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte jegliche Verbesserung ($p=0,0023$) und Hämoglobin ($p=0,0064$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Thrombozyten ($p=0,0928$) und Anwendung von Transfusionen ($p=0,0817$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Hämoglobin ($p=0,1503$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ZAP70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich beim Endpunkt jegliche Verbesserung ($p=0,1767$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Thrombozyten ($p=0,0254$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt Hämoglobin ($p=0,0740$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliche Verbesserung ($p=0,0158$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-211: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
			An- zahl	%		Anzahl	%				
Jegliche Verbesserung											
CLL 3001	Anzahl Vortherapien										
	< 3	212	69	32,5	217	86	39,6	0,735 (0,495; 1,092); 0,1272	0,821 (0,637; 1,059); 0,1328	-0,0708 (-0,1615; 0,0198); 0,1255	0,793 (0,578; 1,090); 0,1526
	≥ 3	77	27	35,1	72	20	27,8	1,404 (0,700; 2,817); 0,3396	1,262 (0,781; 2,042); 0,3804	0,0729 (-0,0757; 0,2214); 0,3363	1,277 (0,716; 2,280); 0,4074
	ZAP70-Wert										
	nicht erhöht	85	33	38,8	99	34	34,3	1,213 (0,665; 2,215); 0,5291	1,130 (0,772; 1,655); 0,5427	0,0448 (-0,0948; 0,1844); 0,5293	1,212 (0,750; 1,958); 0,4326
	erhöht	204	63	30,9	190	72	37,9	0,732 (0,482; 1,111); 0,1433	0,815 (0,619; 1,072); 0,1673	-0,0701 (-0,1638; 0,0236); 0,1424	0,764 (0,544; 1,072); 0,1189

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
			An- zahl	%		Anzahl	%				
Hämoglobin											
CLL 3001	Erhöhter LDH-Wert zur <i>Baseline</i>										
	nicht erhöht	207	44	21,3	203	54	26,6	0,745 (0,472; 1,175); 0,2053	0,799 (0,564; 1,131); 0,2468	-0,0534 (-0,1359; 0,0290); 0,2040	0,753 (0,505; 1,121); 0,1627
	erhöht	82	27	32,9	86	23	26,7	1,345 (0,693; 2,611); 0,3816	1,231 (0,772; 1,963); 0,4031	0,0618 (-0,0764; 0,2000); 0,3806	1,345 (0,770; 2,347); 0,2974
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	65	24,0	270	75	27,8	0,820 (0,558; 1,206); 0,3142	0,863 (0,649; 1,150); 0,3276	-0,0379 (-0,1117; 0,0358); 0,3135	0,842 (0,604; 1,174); 0,3104
	ja	18	6	33,3	19	2	10,5	4,250 (0,729; 24,766); 0,1077	3,167 (0,732; 13,700); 0,1245	0,2281 (-0,0297; 0,4859); 0,0829	3,335 (0,672; 16,547); 0,1406

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
			An- zahl	%		Anzahl	%				
Thrombozyten											
CLL 3001	Region										
	Nord- amerika	65	16	24,6	61	12	19,7	1,333 (0,572; 3,109); 0,5055	1,251 (0,645; 2,426); 0,5283	0,0494 (-0,0952; 0,1941); 0,5029	1,345 (0,636; 2,844); 0,4383
	Latein- amerika	14	2	14,3	18	5	27,8	0,433 (0,070; 2,669); 0,3673	0,514 (0,117; 2,267); 0,4264	-0,1349 (-0,4114; 0,1415); 0,3388	0,423 (0,082; 2,188); 0,3051
	Europa	210	30	14,3	209	43	20,6	0,643 (0,386; 1,073); 0,0913	0,694 (0,454; 1,062); 0,0955	-0,0629 (-0,1353; 0,0095); 0,0887	0,657 (0,412; 1,048); 0,0780
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	Refraktäre Erkrankung										
	nein	214	32	15,4	215	50	23,3	0,602 (0,370; 0,980); 0,0412	0,663 (0,446; 0,986); 0,0501	-0,0784 (-0,1527; -0,0040); 0,0389	0,636 (0,409; 0,987); 0,0435
	ja	75	15	20,0	74	10	13,5	1,600 (0,667; 3,835); 0,2921	1,480 (0,711; 3,080); 0,3812	0,0649 (-0,0546; 0,1843); 0,2871	1,458 (0,654; 3,247); 0,3567

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
			An- zahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	del11q										
	nein	202	29	14,4	224	49	21,9	0,599 (0,361; 0,992); 0,0465	0,656 (0,432; 0,997); 0,0594	-0,0752 (-0,1478; -0,0026); 0,0423	0,634 (0,400; 1,004); 0,0520
	ja	87	19	21,8	65	11	16,9	1,372 (0,602; 3,127); 0,4523	1,290 (0,661; 2,521); 0,5386	0,0492 (-0,0767; 0,1750); 0,4440	1,210 (0,575; 2,547); 0,6158
Anwendung von Transfusionen											
CLL 3001	Region										
	Nord- amerika	65	15	23,1	60	21	35,0	0,557 (0,254; 1,220); 0,1436	0,659 (0,376; 1,157); 0,1685	-0,1192 (-0,2775; 0,0391); 0,1399	n. b.
	Latein- amerika	14	1	7,1	18	8	44,4	0,096 (0,010; 0,900); 0,0401	0,161 (0,023; 1,139); 0,0443	-0,3730 (-0,6393; -0,1068); 0,0060	n. b.
	Europa	208	51	24,5	208	53	25,5	0,950 (0,609; 1,481); 0,8209	0,962 (0,690; 1,342); 0,9099	-0,0096 (-0,0928; 0,0736); 0,8208	n. b.
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
			An- zahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	del11q										
	nein	200	40	24,5	223	58	26,0	0,923 (0,595; 1,433); 0,7215	0,942 (0,678; 1,309); 0,7381	-0,0151 (-0,0980; 0,0678); 0,7212	n. b.
	ja	87	18	20,7	64	24	37,5	0,435 (0,211; 0,897); 0,0243	0,552 (0,328; 0,927); 0,0278	-0,1681 (-0,3141; -0,0221); 0,0240	n. b.

Tabelle 4-212: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliche Verbesserung											
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung										
	nein	214	67	31,3	215	90	41,9	0,633 (0,426; 0,941); 0,0237	0,748 (0,581; 0,964); 0,0274	-0,1055 (-0,1961; -0,0149); 0,0225	0,696 (0,507; 0,956); 0,0252
	ja	75	29	38,7	74	16	21,6	2,285 (1,109; 4,708); 0,0250	1,788 (1,064; 3,005); 0,0319	0,1705 (0,0257; 0,3152); 0,0210	1,964 (1,066; 3,620); 0,0304
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	88	32,5	270	104	38,5	0,768 (0,539; 1,093); 0,1420	0,843 (0,671; 1,059); 0,1511	-0,0605 (-0,1409; 0,0200); 0,1409	0,814 (0,612; 1,082); 0,1560
	ja	18	8	44,4	19	2	10,5	6,800 (1,199; 38,558); 0,0304	4,222 (1,032; 17,277); 0,0293	0,3392 (0,0713; 0,6070); 0,0131	4,734 (1,044; 22,317); 0,0494

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Hämoglobin											
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung										
	nein	214	50	23,4	215	67	31,2	0,673 (0,439; 1,034); 0,0705	0,750 (0,548; 1,026); 0,0827	-0,0780 (-0,1619; 0,0060); 0,0686	0,713 (0,494; 1,029); 0,0710
	ja	75	21	28,0	74	10	13,5	2,489 (1,079; 5,740); 0,0325	2,072 (1,049; 4,095); 0,0426	0,1449 (0,0168; 0,2729); 0,0266	2,225 (1,048; 4,727); 0,0375
Thrombozyten											
CLL 3001	Anzahl Vortherapien										
	< 3	212	30	14,2	217	48	22,1	0,580 (0,351; 0,959); 0,0336	0,640 (0,422; 0,969); 0,0340	-0,0797 (-0,1522; -0,0072); 0,0311	0,620 (0,393; 0,979); 0,0402
	≥ 3	77	18	23,4	72	12	16,7	1,525 (0,676; 3,443); 0,3093	1,403 (0,728; 2,703); 0,4139	0,0671 (-0,0608; 0,1950); 0,3037	1,346 (0,647; 2,799); 0,4263

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	ZAP70-Wert										
	nicht erhöht	85	21	24,7	99	18	18,2	1,477 (0,726; 3,003); 0,2819	1,359 (0,777; 2,376); 0,3659	0,0652 (-0,0538; 0,1843); 0,2829	1,424 (0,758; 2,675); 0,2720
	erhöht	204	27	13,2	190	42	22,1	0,538 (0,316; 0,914); 0,0218	0,599 (0,385; 0,931); 0,0241	-0,0887 (-0,1638; -0,0136); 0,0207	0,560 (0,345; 0,908); 0,0188

Lebensqualität**FACIT-Fatigue**

Tabelle 4-213: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt FACIT-Fatigue (Verbesserung und Verschlechterung (4 Punkte), Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	FACIT-Fatigue	
	Verbesserung	Verschlechterung
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3971	0,9970
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6351	0,2967
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,8566	0,8770
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,8872	0,2456
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,7765	0,9519
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9597	0,0068
Anzahl Vorthérapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4365	0,9923
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,0393	0,0884
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,6664	0,4327
del11q (ja vs. nein)	0,4091	0,3843
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,8781	0,2627
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,7478	0,7242

Endpunkt Subgruppe	FACIT-Fatigue	
	Verbesserung	Verschlechterung
Erhöhter LDH-Wert zur <i>Base-line</i> (nicht erhöht vs. erhöht)	0,8069	0,9921
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,0550	0,1903
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9761	0,8244
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,6965	0,5551
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,7212	0,1106
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,9824	0,7132
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,4509	0,7488

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p -Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue (Verschlechterung) ($p=0,0068$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung ($p=0,0884$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung ($p=0,0393$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue sowohl bei der Verbesserung ($p=0,0550$) als auch bei der Verschlechterung ($p=0,1903$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung ($p=0,1106$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-214: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung; $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	26	53,1	11,1	52	32	61,5	4,8	0,707 (0,320; 1,559) 0,3898	0,862 (0,614; 1,211) 0,4257	-0,085 (-0,2772; 0,1076) 0,3878	0,800 (0,470; 1,362) 0,4103
	nicht mutiert	210	121	57,6	8,2	208	114	54,8	8,3	1,121 (0,762; 1,650) 0,5625	1,051 (0,888; 1,245) 0,6221	0,028 (-0,0670; 0,1232) 0,5623	1,006 (0,775; 1,307) 0,9617
	un- bekannt	30	12	40,0	n. e.	29	20	69,0	2,8	0,300 (0,103; 0,878) 0,0280	0,580 (0,351; 0,958) 0,0370	-0,290 (-0,5327; -0,0466) 0,0195	0,341 (0,157; 0,741) 0,0066

Tabelle 4-215: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (4 Punkte); < 0,05; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	64	52,9	13,8	133	86	64,7	4,7	0,614 (0,371; 1,016) 0,0574	0,818 (0,663; 1,009) 0,0735	-0,118 (-0,2381; 0,0028) 0,0555	0,667 (0,478; 0,930) 0,0169
	≥ 5 cm	168	95	56,5	8,5	156	80	51,3	11,1	1,236 (0,798; 1,915) 0,3422	1,103 (0,901; 1,350) 0,3729	0,053 (-0,0558; 0,1611) 0,3415	1,108 (0,817; 1,504) 0,5088

Tabelle 4-216: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung; $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	69	57,0	6,5	133	57	42,9	n. e.	1,769 (1,076; 2,910) 0,0246	1,331 (1,036; 1,708) 0,0325	0,142 (0,0198; 0,2636) 0,0227	1,616 (1,130; 2,310) 0,0085
	≥ 5 cm	168	73	43,5	n. e.	156	68	43,6	n. e.	0,994 (0,641; 1,543) 0,9801	0,997 (0,778; 1,278) 1,0000	-0,001 (-0,1094; 0,1067) 0,9801	1,022 (0,731; 1,427) 0,8994
	IgVH-Status												
	mutiert	49	24	49,0	n. e.	52	27	51,9	11,1	0,889 (0,407; 1,941) 0,7676	0,943 (0,640; 1,390) 0,8431	-0,029 (-0,2245; 0,1656) 0,7674	0,874 (0,500; 1,529) 0,6375
	nicht mutiert	210	102	48,6	19,7	208	90	43,3	n. e.	1,238 (0,842; 1,820) 0,2770	1,123 (0,911; 1,383) 0,2822	0,053 (-0,0424; 0,1484) 0,2761	1,198 (0,901; 1,594) 0,2139
	un- bekannt	30	16	53,3	10,9	29	8	27,6	n. e.	3,000 (1,014; 8,880) 0,0472	1,933 (0,981; 3,809) 0,0641	0,257 (0,0160; 0,4990) 0,0367	2,481 (1,041; 5,914) 0,0402

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	136	50,2	14,5	270	115	42,6	n. e.	1,358 (0,967; 1,906) 0,0769	1,178 (0,982; 1,414) 0,0848	0,076 (-0,0079; 0,1597) 0,0758	1,283 (0,999; 1,647) 0,0514
	ja	18	6	33,3	n. e.	19	10	52,6	10,2	0,450 (0,119; 1,703) 0,239	0,633 (0,290; 1,382) 0,3245	-0,193 (-0,5058; 0,1198) 0,2266	0,453 (0,142; 1,441) 0,1797

Tabelle 4-217: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (4 Punkte),; $p < 0,05$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001

Studie	Sub- grup- pe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	125	73	58,4	7,0	126	50	39,7	n. e.	2,134 (1,289; 3,532) 0,0032	1,472 (1,133; 1,911) 0,0037	0,187 (0,0657; 0,3087) 0,0025	1,696 (1,178; 2,443) 0,0045
	1	164	69	42,1	n. e.	163	75	46,0	n. e.	0,852 (0,550; 1,319) 0,4732	0,914 (0,716; 1,168) 0,5048	-0,039 (-0,1469; 0,0681) 0,4728	0,906 (0,651; 1,259) 0,5558

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, MCID-Verbesserung (10 Punkte)

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Befin- den	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8822	0,5353	0,6748	0,6603	0,8397	0,4036
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7006	0,6178	0,4558	0,7711	0,7945	0,7618
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,3949	0,9700	0,8289	0,1973	0,5443	1,0000
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,8527	0,5921	0,5879	0,3265	0,2683	0,4226
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,7700	0,8766	0,1525	0,5046	0,6625	0,9229
ECOG Perfor- mance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,5060	0,5362	0,3051	0,8339	0,4990	0,0597
Anzahl Vorthe- rapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7399	0,0995	0,5169	0,6120	0,3857	0,1714
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,0680	0,7913	0,6250	0,4373	0,7398	0,3656
Refraktäre Er- krankung (ja vs. nein)	0,1735	0,9864	0,4939	0,8194	0,4687	0,2810
del11q (ja vs. nein)	0,4399	0,3314	0,6505	0,9988	0,1855	0,3211

Endpunkt Subgruppe	allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Befin- den	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
β₂-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,6484	0,0961	0,4734	0,5538	0,3201	0,8667
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,6091	0,1946	0,3824	0,0292	0,2934	0,8613
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9421	0,2444	0,8864	0,8165	0,7515	0,6279
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,2800	0,6329	0,0233	0,1442	0,7844	0,8999
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,7537	0,6415	0,8192	0,3052	0,8868	0,7892
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,6752	0,1168	0,9888	0,8725	0,7699	0,0731
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,1490	0,2814	0,2921	0,5578	0,5681	0,3676
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,5185	0,6004	0,6328	0,7319	0,4149	0,9788
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,4434	0,6225	0,7574	0,5321	1,0000	1,0000

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt physische Funktion (p=0,1973) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse e nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt emotionale Funktion (p=0,1525) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt soziale Funktion (p=0,0597) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei den Endpunkten Rollenfunktion (p=0,995) und soziale Funktion (p=0,1714) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p=0,0680) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p=0,1735) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt kognitive Funktion (p=0,1855) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion (p=0,0961) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion (p=0,1946) ein Hinweis für Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt physische Funktion (p=0,0292) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt physische Funktion ($p=0,1442$) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt emotionales Befinden ($p=0,0233$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Endpunkten Rollenfunktion ($p=0,1168$) und soziale Funktion ($p=0,0731$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,1490$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-219: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
CLL 3001	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	64	52,9	11,2	133	77	57,9	8,3	0,817 (0,497; 1,341); 0,4232	0,914 (0,732; 1,141); 0,4498	-0,050 (-0,1723; 0,0723); 0,4227	0,871 (0,619; 1,224); 0,4248
	≥ 5 cm	168	98	58,3	6,0	156	75	48,1	n. e.	1,512 (0,975; 2,345); 0,0649	1,213 (0,986; 1,493); 0,0747	0,103 (-0,0056; 0,2108); 0,0632	1,365 (1,004; 1,855); 0,0472
	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	123	57,5	8,3	215	109	50,7	11,8	1,314 (0,898; 1,923); 0,1592	1,134 (0,952; 1,351); 0,1753	0,068 (-0,0263; 0,1619); 0,1579	1,218 (0,938; 1,582); 0,1397
	ja	75	39	52,0	11,1	74	43	58,1	8,0	0,781 (0,409; 1,491); 0,4539	0,895 (0,669; 1,197); 0,5114	-0,061 (-0,2205; 0,0984); 0,4527	0,903 (0,580; 1,405); 0,6504
	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	156	57,6	8,3	270	142	52,6	11,1	1,223 (0,871; 1,717); 0,2452	1,095 (0,940; 1,275); 0,2617	0,050 (-0,0340; 0,1334); 0,2445	1,171 (0,930; 1,476); 0,1795
	ja	18	6	33,3	n. e.	19	10	52,6	4,4	0,450 (0,119; 1,703); 0,2397	0,633 (0,290; 1,382); 0,3245	-0,193 (-0,5058; 0,1198); 0,2266	0,719 (0,233; 2,217); 0,5663

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Rollenfunktion													
CLL 3001	Anzahl Vortherapien												
	< 3	212	86	40,6	n. e.	217	89	41,0	n. e.	0,982 (0,668; 1,443); 0,9248	0,989 (0,787; 1,242); 1,0000	-0,004 (-0,0975; 0,0885); 0,9248	1,004 (0,742; 1,357); 0,9812
	≥ 3	77	36	46,8	n. e.	72	23	31,9	n. e.	1,871 (0,959; 3,647); 0,0660	1,464 (0,968; 2,212); 0,0684	0,148 (-0,0069; 0,3031); 0,0611	1,719 (1,008; 2,932); 0,0468
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	45	45,0	n. e.	110	36	32,7	n. e.	1,682 (0,960; 2,945); 0,0689	1,375 (0,974; 1,941); 0,0883	0,123 (-0,0084; 0,2539); 0,0666	1,536 (0,978; 2,411); 0,0622
	> 3,5 mg/L	189	77	40,7	n. e.	179	76	42,5	n. e.	0,932 (0,615; 1,411); 0,7383	0,960 (0,753; 1,222); 0,7519	-0,017 (-0,1179; 0,0836); 0,7383	0,974 (0,705; 1,345); 0,8735
	Zytopenie zur <i>Baseline</i>												
	nein	167	70	41,9	n. e.	134	59	44,0	n. e.	0,917 (0,580; 1,452); 0,7125	0,952 (0,733; 1,236); 0,7265	-0,021 (-0,1337; 0,0914); 0,7128	0,974 (0,684; 1,387); 0,8830
	ja	122	52	42,6	n. e.	155	53	34,2	n. e.	1,430 (0,877; 2,331); 0,1518	1,247 (0,923; 1,683); 0,1707	0,084 (-0,0309; 0,1995); 0,1516	1,361 (0,922; 2,088); 0,1207

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	CD38-Status												
	negativ	105	39	37,1	n. e.	129	56	43,4	n. e.	0,770 (0,455; 1,305); 0,3319	0,856 (0,623; 1,175); 0,3514	-0,063 (-0,1886; 0,0632); 0,3293	0,860 (0566; 1,306); 0,4790
	positiv	166	72	43,4	n. e.	147	51	34,7	n. e.	1,442 (0,912; 2,279); 0,1172	1,250 (0,943; 1,657); 0,1322	0,087 (-0,0209; 0,1945); 0,1143	1,301 (0,903; 1,877); 0,1583
	un- bekannt	18	11	61,1	5,6	13	5	38,5	n. e.	2,514 (0,581; 10,881); 0,2174	1,589 (0,728; 3,467); 0,2852	0,226 (-0,1209; 0,5739); 0,2013	2,334 (0,777; 7,009); 0,1307

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Emotionales Befinden													
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>												
	0-I	59	29	49,2	n. e.	64	25	39,1	n. e.	1,508 (0,737; 3,086); 0,2608	1,258 (0,842; 1,879); 0,2803	0,101 (-0,0739; 0,2757); 0,2579	1,408 (0,816; 2,432); 0,2191
	II	98	34	34,7	n. e.	75	36	48,0	n. e.	0,576 (0,311; 1,065); 0,783	0,723 (0,505; 1,036); 0,0871	-0,133 (-0,2803; 0,0141); 0,0764	0,724 (0,441; 1,189); 0,2017
	III	33	19	57,6	8,4	43	20	46,5	n. e.	1,561 (0,626; 3,893); 0,3399	1,238 (0,802; 1,911); 0,3642	0,111 (-0,1144; 0,3357); 0,3353	1,131 (0,588; 2,177); 0,7121
	IV	66	21	31,8	n. e.	76	18	23,7	n. e.	1,504 (0,717; 3,152); 0,2801	1,343 (0,786; 2,297); 0,3465	0,081 (-0,0662; 0,2289); 0,2798	1,334 (0,704; 2,528); 0,3762
	un- bekannt	33	14	42,4	n. e.	31	10	32,3	n. e.	1,547 (0,557; 4,298); 0,4023	1,315 (0,689; 2,511); 0,4474	0,102 (-0,1339; 0,3373); 0,3977	1,274 (0,533; 3,043); 0,5861
Physische Funktion													
CLL 3001	Ethnizität												
	weiß	25	8	32,0	20,1	25	12	48,0	n. e.	0,510 (0,161; 1,610); 0,2508	0,667 (0,330; 1,345); 0,3868	-0,160 (-0,4279; 0,1079); 0,2418	0,439 (0,164; 1,179) 0,1025
	nicht weiß	264	109	41,3	n. e.	264	102	38,6	n. e.	1,117 (0,788; 1,582); 0,5340	1,069 (0,867; 1,317); 0,5940	0,027 (-0,0570; 0,1100); 0,5338	1,104 (0,839; 1,452); 0,4814

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
	IgVH-Status												
	mutiert	49	22	44,9	17,8	52	21	40,4	n. e.	1,203 (0,546; 2,650); 0,6467	1,112 (0,707; 1,749); 0,6905	0,045 (-0,1477; 0,2380); 0,6464	1,130 (0,608; 2,100); 0,6981
	nicht mutiert	210	89	42,4	n. e.	208	81	38,9	n. e.	1,153 (0,780; 1,704); 0,4743	1,088 (0,863; 1,372); 0,4873	0,034 (-0,0597; 0,1285); 0,4739	1,130 (0,832; 1,534); 0,4341
	un- bekannt	30	6	20,0	n. e.	29	12	41,4	n. e.	0,354 (0,111; 1,130); 0,0796	0,483 (0,209; 1,116); 0,0946	-0,214 (-0,4432; 0,0156); 0,0677	0,398 (0,145; 1,095); 0,0744
Kognitive Funktion													
CLL 3001	del11q												
	nein	202	72	35,6	n. e.	224	73	32,6	n. e.	1,146 (0,767; 1,711); 0,5066	1,094 (0,840; 1,424); 0,5396	0,031 (-0,0596; 0,1207); 0,5067	1,131 (0,813; 1,573); 0,4640
	ja	87	27	31,0	n. e.	65	26	40,0	n. e.	0,675 (0,344; 1,323); 0,2522	0,776 (0,504; 1,195); 0,3027	-0,090 (-0,2434; 0,0641); 0,2530	0,658 (0,378; 1,146); 0,1390

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
CLL 3001	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	125	32	25,6	n. e.	126	43	34,1	n. e.	0,664 (0,385; 1,145); 0,1411	0,750 (0,510; 1,102); 0,1680	-0,085 (-0,1980; 0,0275); 0,1382	0,695 (0,438; 1,105); 0,1239
	1	164	82	50,0	14,8	163	71	43,6	n. e.	1,296 (0,838; 2,003); 0,2434	1,148 (0,910; 1,448); 0,2684	0,064 (-0,0435; 0,1724); 0,2421	1,251 (0,903; 1,732); 0,1780
	Anzahl Vorthérapien												
	< 3	212	80	37,7	n. e.	217	89	41,0	n. e.	0,872 (0,592; 1,284); 0,4873	0,920 (0,727; 1,164); 0,4912	-0,033 (-0,1252; 0,0596); 0,4869	0,920 (0,677; 1,252); 0,5969
	≥ 3	77	34	44,2	n. e.	72	25	34,7	n. e.	1,487 (0,767; 2,881); 0,2402	1,272 (0,849; 1,905); 0,2470	0,094 (-0,0619; 0,2505); 0,2365	1,386 (0,821; 2,341); 0,2217

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	CD38-Status												
	negativ	105	40	38,1	n. e.	129	58	45,0	n. e.	0,753 (0,446; 1,273); 0,2901	0,847 (0,622; 1,155); 0,3512	-0,069 (-0,1951; 0,0578); 0,2873	0,835 (0,553; 1,260); 0,3901
	positiv	166	62	37,3	n. e.	147	52	35,4	n. e.	1,089 (0,686; 1,728); 0,7171	1,056 (0,787; 1,417); 0,7257	0,020 (-0,0870; 0,1265); 0,7168	1,029 (0,708; 1,495); 0,8828
	un- bekannt	18	12	66,7	3,7	13	4	30,8	n. e.	4,500 (0,972; 20,827); 0,0544	2,167 (0,900; 5,215); 0,0732	0,359 (0,0268; 0,6912); 0,0342	3,238 (1,013; 10,346); 0,0475

Tabelle 4-220: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID Verbesserung (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Emotionales Befinden													
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	23	46,9	n. e.	52	15	18,8	n. e.	2,182 (0,960; 4,961); 0,0627	1,627 (0,967; 2,738); 0,0681	0,181 (-0,0053; 0,3672); 0,0569	1,675 (0,862; 3,253); 0,1281
	nicht mutiert	210	87	41,4	n. e.	208	80	38,5	n. e.	1,132 (0,765; 1,674); 0,5358	1,077 (0,851; 1,363); 0,5504	0,030 (-0,0642; 0,1235); 0,5355	1,118 (0,821; 1,523); 0,4771
	un- bekannt	30	7	23,3	n. e.	29	14	48,3	n. e.	0,326 (0,107; 0,996); 0,0491	0,483 (0,228; 1,023); 0,0596	-0,249 (-0,4860; -0,0128); 0,0388	0,441 (0,176; 1,104); 0,0803
Physische Funktion													
CLL 3001	Zytopenie zur <i>Baseline</i>												
	nein	167	61	36,5	n. e.	134	59	44,0	n. e.	0,732 (0,460; 1,164); 0,1869	0,830 (0,629; 1,094); 0,1947	-0,075 (-0,1864; 0,0363); 0,1866	0,802 (0,558; 1,153); 0,2336
	ja	122	56	45,9	n. e.	155	56	35,5	n. e.	1,543 (0,950; 2,505); 0,0797	1,294 (0,971; 1,723); 0,0850	0,104 (-0,0120; 0,2203); 0,0788	1,401 (0,960; 2,044); 0,0805

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, MCID-VerschlechterungTabelle 4-221: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung (10 Punkte)
EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Befin- den	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5378	0,5837	0,1245	0,3323	0,4347	0,7029
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1610	0,5968	0,2517	0,8526	0,1453	0,0557
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,5131	0,7656	0,0430	0,4794	0,2867	0,8313
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9273	0,6612	0,7649	0,6068	0,4883	0,3442
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,5229	0,8984	0,8808	0,2965	0,5828	0,3267
ECOG Perfor- mance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,1061	0,0543	0,4827	0,3006	0,3190	0,0088
Anzahl Vorthe- rapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4592	0,4971	0,8752	0,8861	0,5445	0,9888
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,0598	0,8271	0,7966	0,2554	0,5419	0,4976
Refraktäre Er- krankung (ja vs. nein)	0,8186	0,7582	0,1576	0,1997	0,3374	0,0014
del11q (ja vs. nein)	0,4158	0,1972	0,4971	0,7034	0,4129	0,5977
β_2-Mikro- globulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,9151	0,1096	0,6617	0,0007	0,8377	0,6680

Endpunkt Subgruppe	Allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Befin- den	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,5561	0,3902	0,0686	0,4051	0,4513	0,0960
Erhöhter LDH- Wert zur Baseli- ne (erhöht vs. nicht erhöht)	0,7103	0,9821	0,7748	0,1232	0,4735	0,5822
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,7391	0,8637	0,4664	0,4282	0,1512	0,3536
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3663	0,7098	0,9447	0,3427	0,9927	0,6651
CD38-Status (positiv vs. nega- tiv vs. unbekannt)	0,0571	0,3482	0,3842	0,7218	0,0371	0,4002
Komplex aber- ranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,3786	0,7234	0,8070	0,1033	0,7510	0,6295
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,0896	0,4739	0,1954	0,5410	0,7150	0,2544
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,7403	0,3586	0,7933	0,5118	0,1527	0,8358

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt emotionales Befinden (p=0,1245) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus (p=0,1610), kognitive Funktion (p=0,1453) und soziale Funktion (p=0,0557) ein Hinweis auf Effektmodifikation-

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt emotionales Befinden ($p=0,0430$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,1061$) und Rollenfunktion ($p=0,543$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt soziale Funktion ($p=0,0088$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,0598$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich bei den Endpunkten emotionales Befinden ($p=0,1576$) und physische Funktion ($p=0,1997$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt soziale Funktion ($p=0,14$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion ($p=0,1972$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion ($p=0,1096$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt physische Funktion ($p=0,0007$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten emotionales Befinden ($p=0,0686$) und soziale Funktion ($p=0,0960$) ein Hinweis für Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt kognitive Funktion ($p=0,1512$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,0571$) und kognitive Funktion ($p=0,0371$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt physische Funktion ($p=0,1033$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus ($p=0,0896$) und emotionales Befinden ($p=0,1954$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt kognitive Funktion ($p=0,1527$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-222: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
CLL 3001	Geschlecht												
	männ- lich	193	67	34,7	n. e.	189	59	31,2	n. e.	1,172 (0,764; 1,796); 0,4673	1,112 (0,835; 1,481); 0,5141	0,035 (-0,0592; 0,1292); 0,4668	1,126 (0,791; 1,603); 0,5091
	weib- lich	96	36	37,5	n. e.	100	46	46,0	n. e.	0,704 (0,398; 1,246); 0,2285	0,815 (0,584; 1,139); 0,2488	-0,085 (-0,2226; 0,0526); 0,2258	0,738 (0,473; 1,150); 0,1795
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	125	52	41,6	22,3	126	44	34,9	n. e.	1,328 (0,797; 2,212); 0,2768	1,191 (0,868; 1,634); 0,3003	0,067 (-0,0532; 0,1868); 0,2752	1,203 (0,802; 1,806); 0,3713
	1	164	51	31,1	n. e.	163	61	37,4	n. e.	0,755 (0,477; 1,193); 0,2286	0,831 (0,614; 1,124); 0,2452	-0,063 (-0,1659; 0,0394); 0,2271	0,850 (0,585; 1,237); 0,3962
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
	< 5 cm	121	39	32,2	n. e.	133	55	41,4	n. e.	0,675 (0,403; 1,128); 0,1334	0,779 (0,561; 1,082); 0,1529	-0,091 (-0,2093; 0,0268); 0,1299	0,749 (0,494; 1,135); 0,1733
	≥ 5 cm	168	64	38,1	22,3	156	50	32,1	n. e.	1,305 (0,825; 2,063); 0,2555	1,189 (0,881; 1,603); 0,2949	0,060 (-0,0443; 0,1641); 0,2534	1,236 (0,851; 1,796); 0,2660

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	Herkunft												
	nicht hispa- nisch	256	86	33,6	n. e.	253	93	36,8	n. e.	0,870 (0,605; 1,253); 0,4547	0,914 (0,722; 1,157); 0,4595	-0,032 (-0,1146; 0,0513); 0,4544	0,919 (0,684; 1,234); 0,5740
	andere	33	17	51,5	16,8	36	12	33,3	n. e.	2,125 (0,803; 6,621); 0,1288	1,545 (0,875; 2,728); 0,1489	0,182 (-0,0479; 0,4116); 0,1209	1,398 (0,655; 2,988); 0,3866
	CD38-Status												
	negativ	105	35	33,3	n. e.	129	55	42,6	n. e.	0,673 (0,3944; 1,149); 0,1466	0,782 (0,558; 1,095); 0,1768	-0,093 (-0,2172; 0,0311); 0,1420	0,710 (0,462; 1,091); 0,1182
	positiv	166	62	37,3	n. e.	147	43	29,3	n. e.	1,442 (0,897; 2,317); 0,1307	1,277 (0,928; 1,757); 0,1503	0,081 (-0,0231; 0,1850); 0,1271	1,388 (0,936; 2,059); 0,1029
	un- bekannt	18	6	33,3	n. e.	13	7	53,8	9,9	0,429 (0,099; 1,857); 0,2573	0,619 (0,271; 1,412); 0,2936	-0,205 (-0,5528; 0,1425); 0,2475	0,570 (0,189; 1,722); 0,3192
Rollenfunktion													
CLL 3001	ECOG Performance-Status bei Randomisierung												
	0	125	71	56,8	11,1	126	50	39,7	24,4	1,999 (1,209; 3,304); 0,0069	1,431 (1,099; 1,864); 0,0080	0,171 (0,0494; 0,2930); 0,0059	1,594 (1,102; 2,305); 0,0132
	1	164	71	43,3	21,9	163	69	42,3	n. e.	1,040 (0,671; 1,612); 0,8606	1,023 (0,796; 1,314); 0,9111	0,010 (-0,0976; 0,1169); 0,8605	1,024 (0,732; 1,431); 0,8912

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
	del11q												
	nein	202	104	51,5	14,5	224	90	40,2	n. e.	1,580 (1,076; 2,320); 0,0196	1,281 (1,040; 1,578); 0,0198	0,113 (0,0189; 0,2073); 0,0186	1,339 (1,006; 1,782); 0,0451
	ja	87	38	43,7	n. e.	65	29	44,6	n. e.	0,963 (0,504; 1,839); 0,9083	0,979 (0,682; 1,405); 1,0000	-0,009 (-0,1690; 0,1502); 0,9084	1,075 (0,655; 1,764); 0,7752
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	53	53,0	11,7	110	40	36,4	n. e.	1,973 (1,136; 3,429); 0,0159	1,458 (1,071; 1,984); 0,0182	0,166 (0,0335; 0,2992); 0,0141	1,514 (0,999; 2,295); 0,0505
	> 3,5 mg/L	189	89	47,1	19,4	179	79	44,1	24,4	1,127 (0,747; 1,699); 0,5696	1,067 (0,853; 1,334); 0,6014	0,030 (-0,0722; 0,1313); 0,5691	1,082 (0,795; 1,473); 0,6158
Emotionales Befinden													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	145	48	33,1	n. e.	160	56	35,0	n. e.	0,919 (0,572; 1,477); 0,7272	0,946 (0,691; 1,294); 0,8090	-0,019 (-0,1254; 0,0875); 0,7269	0,955 (0,646; 1,412); 0,8172
	≥ 65 Jahre	144	51	35,4	n. e.	129	33	25,6	n. e.	1,595 (0,946; 2,690); 0,0798	1,384 (0,958; 2,000); 0,0885	0,098 (-0,0101; 0,2068); 0,0756	1,421 (0,915; 2,209); 0,1180

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	74	34,6	n. e.	215	60	27,9	n. e.	1,365 (0,906; 2,058); 0,1365	1,239 (0,934; 1,644); 0,1456	0,067 (-0,0208; 0,1542); 0,1350	1,320 (0,938; 1,859); 0,1116
	ja	75	25	33,3	n. e.	74	29	39,2	n. e.	0,776 (0,397; 1,516); 0,4576	0,851 (0,555; 1,305); 0,4981	-0,059 (-0,2127; 0,0956); 0,4565	0,756 (0,440; 1,300); 0,3117
	Zytopenie zur <i>Baseline</i>												
	nein	167	59	35,3	n. e.	134	53	39,6	n. e.	0,835 (0,522; 1,335); 0,4515	0,893 (0,666; 1,197); 0,4733	-0,042 (-0,1523; 0,0678); 0,4520	0,896 (0,616; 1,303); 0,5646
	ja	122	40	32,8	n. e.	155	36	23,2	n. e.	1,612 (0,948; 2,742); 0,0778	1,412 (0,963; 2,070); 0,0799	0,096 (-0,0110; 0,2022); 0,0787	1,388 (0,881; 2,188); 0,1579
	Herkunft												
	nicht hispa- nisch	256	84	32,8	n. e.	253	79	31,2	n. e.	1,076 (0,741; 1,561); 0,7012	1,051 (0,816; 1,354); 0,7052	0,016 (-0,0652; 0,0969); 0,7011	1,065 (0,781; 1,451); 0,6918
	andere	33	15	45,5	14,5	36	10	27,8	n. e.	2,166 (0,796; 5,893); 0,1300	1,636 (0,858; 3,122); 0,1419	0,177 (-0,0474; 0,4010); 0,1223	1,774 (0,784; 4,014); 0,1690

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Physische Funktion													
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	78	36,4	n. e.	215	61	28,4	n. e.	1,448 (0,964; 2,175); 0,0745	1,285 (0,974; 1,694); 0,0800	0,081 (-0,0075; 0,1690); 0,0729	1,385 (0,989; 1,940); 0,0582
	ja	75	29	38,7	n. e.	74	31	41,9	n. e.	0,874 (0,454; 1,684); 0,6882	0,923 (0,624; 1,365); 0,7397	-0,032 (-0,1897; 0,1252); 0,6880	0,894 (0,538; 1,486); 0,6650
	Erhöhter LDH-Wert zur <i>Baseline</i>												
	erhöht	207	81	39,1	n. e.	203	61	30,0	n. e.	1,496 (0,993; 2,254); 0,0539	1,302 (0,994; 1,706); 0,0617	0,091 (-0,0008; 0,1825); 0,0521	1,385 (0,991; 1,936); 0,0563
	nicht erhöht	82	26	31,7	n. e.	86	31	36,0	n. e.	0,824 (0,434; 1,563); 0,5529	0,880 (0,575; 1,345); 0,6257	-0,043 (-0,1864; 0,0966) 0,5519	0,912 (0,540; 1,541); 0,7306
	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	102	37,6	n. e.	270	83	30,7	n. e.	1,360 (0,952; 1,943); 0,0912	1,224 (0,967; 1,550); 0,1028	0,069 (-0,0108; 0,1487); 0,0899	1,277 (0,954; 1,710); 0,1007
	ja	18	5	27,8	n. e.	19	9	47,4	13,8	0,427 (0,109; 1,681); 0,2237	0,586 (0,243; 1,418); 0,3133	-0,196 (-0,5012; 0,1094); 0,2085	0,638 (0,194; 2,096); 0,4586

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Kognitive Funktion													
CLL 3001	Geschlecht												
	männ- lich	193	85	44,0	22,1	189	71	37,6	n. e.	1,308 (0,869; 1,969); 0,1984	1,172 (0,919; 1,495); 0,2125	0,065 (-0,0336; 0,1631); 0,1969	1,281 (0,931; 1,763); 0,1280
	weib- lich	96	44	45,8	n. e.	100	52	52,0	13,8	0,781 (0,446; 1,369); 0,3883	0,881 (0,661; 1,175); 0,3957	-0,062 (-0,2014; 0,0781); 0,3870	0,837 (0,555; 1,262); 0,3962
	IgVH-Status												
	mutiert	49	19	38,8	n. e.	52	28	53,8	12,2	0,543 (0,246; 1,199); 0,1307	0,720 (0,467; 1,110); 0,1634	-0,151 (-0,3430; 0,0416); 0,1245	0,699 (0,386; 1,266); 0,2377
	nicht mutiert	210	94	44,8	n. e.	208	80	38,5	n. e.	1,297 (0,878; 1,915); 0,1917	1,164 (0,926; 1,462); 0,1985	0,063 (-0,0313; 0,1573); 0,1904	1,221 (0,903; 1,651); 0,1952
	un- bekannt	30	16	53,3	16,8	29	15	51,7	11,2	1,067 (0,384; 2,965); 0,9015	1,031 (0,635; 1,675); 1,0000	0,016 (-0,2388; 0,2709); 0,9015	0,946 (0,458; 1,953); 0,8802
	Diagnose												
	CLL	257	108	42,0	n. e.	257	108	42,0	n. e.	1,000 (0,704; 1,419); 1,0000	1,000 (0,816; 1,225); 1,0000	0,000 (-0,0853; 0,0853); 1,0000	1,026 (0,784; 1,343); 0,8492
	SLL	32	21	65,6	8,3	32	15	46,9	n. e.	2,164 (0,790; 5,923); 0,1331	1,400 (0,896; 2,187); 0,2074	0,188 (-0,0512; 0,4262); 0,1237	1,507 (0,765; 2,966); 0,2354

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien -teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Soziale Funktion													
CLL 3001	Geschlecht												
	männ- lich	193	91	47,2	19,4	189	68	36,0	n. e.	1,588 (1,054; 2,392); 0,0272	1,310 (1,029; 1,669); 0,0295	0,112 (0,0135; 0,2099); 0,0258	1,415 (1,029; 1,946); 0,0328
	weib- lich	96	39	40,6	22,3	100	46	46,0	n. e.	0,803 (0,456; 1,415); 0,4481	0,883 (0,640; 1,218); 0,4736	-0,054 (-0,1923; 0,0848); 0,4470	0,825 (0,534; 1,275); 0,3867
	Zytopenie zur <i>Baseline</i>												
	nein	167	90	53,9	14,1	134	58	43,3	n. e.	1,532 (0,969; 2,420); 0,0678	1,245 (0,980; 1,582); 0,0818	0,106 (-0,0068; 0,2190); 0,0656	1,321 (0,942; 1850); 0,1062
	ja	122	40	32,8	n. e.	155	56	36,1	n. e.	0,862 (0,523; 1,422); 0,5618	0,907 (0,653; 1,261); 0,6117	-0,033 (-0,1459; 0,0791); 0,5604	0,870 (0,577; 1,310); 0,5041

Tabelle 4-223: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID Verschlechterung (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Emotionales Befinden													
CLL 3001	Ethnizität												
	weiß	25	11	44,0	14,8	25	4	16,0	n. e.	4,125 (1,092; 15,585); 0,0367	2,750 (1,011; 7,484); 0,0622	0,280 (0,0381; 0,5219); 0,0233	2,728 (0,835; 8,916); 0,0967
	nicht weiß	264	88	33,3	n. e.	264	85	32,2	n. e.	1,053 (0,732; 1,514); 0,7809	1,035 (0,811; 1,322); 0,8529	0,011 (-0,0687; 0,0914); 0,7809	1,049 (0,777; 1,416); 0,7551
Physische Funktion													
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>												
	≤ 3,5 mg/L	100	41	41,0	n. e.	110	21	19,1	n. e.	2,945 (1,584; 5,477); 0,0006	2,148 (1,368; 3,371); 0,0007	0,219 (0,0979; 0,3403); 0,0004	2,504 (1,468; 4,271); 0,0008
	> 3,5 mg/L	186	66	34,9	n. e.	179	71	39,7	n. e.	0,816 (0,535; 1,246); 0,3470	0,880 (0,675; 1,148); 0,3884	-0,047 (-0,1462; 0,0513); 0,3465	0,891 (0,634; 1,253); 0,5075

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Kognitive Funktion													
CLL 3001	CD38-Status												
	negativ	105	44	41,9	n. e.	129	67	51,9	14,1	0,667 (0,397; 1,122); 0,1270	0,807 (0,610; 1,067); 0,1481	-0,100 (-0,2282; 0,0275); 0,1240	0,804 (0,547; 1,181); 0,2663
	positiv	166	75	45,2	22,1	147	49	33,3	n. e.	1,648 (1,041; 2,609); 0,0330	1,355 (1,021; 1,800); 0,0373	0,118 (0,0111; 0,2259); 0,0306	1,427 (0,991; 2,057); 0,0562
	un- bekannt	18	10	55,6	8,3	13	7	53,8	11,2	1,071 (0,256; 4,491); 0,9248	1,032 (0,536; 1,979); 1,0000	0,17 (-0,3381; 0,3722); 0,9248	0,870 (0,312; 2,428); 0,7906
Soziale Funktion													
CLL 3001	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung												
	0	125	67	53,6	14,1	126	45	35,7	n. e.	2,079 (1,253; 3,450); 0,0046	1,501 (1,128; 1,997); 0,0052	0,179 (0,0578; 0,2999); 0,0038	1,624 (1,107; 2,383); 0,0131
	1	164	63	38,4	n. e.	163	69	42,3	n. e.	0,850 (0,546; 1,322); 0,4706	0,907 (0,697; 1,182); 0,4999	-0,039 (-0,1454; 0,0671); 0,4701	0,907 (0,642; 1,283); 0,5821

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

Studie	Sub- gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
			An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	105	49,1	19,4	215	77	35,8	n. e.	1,726 (1,173; 2,542); 0,0056	1,370 (1,094; 1,716); 0,0062	0,133 (0,0398; 0,2252); 0,0051	1,483 (1,101; 1,996); 0,0094
	ja	75	25	33,3	n. e.	74	37	50,0	14,1	0,500 (0,258; 0,969); 0,0401	0,667 (0,450; 0,987); 0,0467	-0,167 (-0,3227; - 0,0106); 0,0364	0,575 (0,345; 0,959); 0,0340

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	allgemeiner Gesund- heitsstatus	Rollen- funktion	Emotio- nales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,7090	0,2912	0,7524	0,0059	0,3421	0,7375
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0193	0,3849	0,1162	0,0646	0,0636	0,2320
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,4116	0,9640	0,0079	0,8886	0,9798	0,3136
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,0765	k. A.	0,3728	0,7264	k. A.	0,5422
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,2927	0,1845	0,3696	0,1321	0,4169	0,0046
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,1990	0,3684	0,5050	0,0326	0,4004	0,1131
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1493	0,0004	0,3241	0,0210	0,2544	0,0538
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2458	0,2706	0,0752	0,2559	0,8061	0,8180
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,1587	0,5230	0,0823	0,0671	0,3908	0,0273
del11q (ja vs. nein)	0,6093	0,1540	0,3274	0,0160	0,4556	0,0470
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,5056	0,2168	0,9207	0,0064	0,8496	0,2416
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,6783	0,6756	0,5818	0,6512	0,9672	0,7426

Endpunkt Subgruppe	allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (nicht erhöht vs. erhöht)	0,6335	0,6186	0,6314	0,3550	0,4303	0,1860
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,7971	0,6393	0,6350	0,4771	0,9881	0,3888
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,7930	0,4371	0,6673	0,6568	0,9604	0,3930
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,7763	0,1501	0,2700	0,2042	0,5740	0,0779
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,4815	0,5558	0,7670	0,2852	0,1658	0,9196
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,0264	0,4131	0,0493	0,4684	0,9285	0,4596
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,2543	0,1948	0,8262	0,4361	0,8772	0,2509

Im Folgenden werden für alle Subgruppen der Gesamtpopulation, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala physische Funktion ($p = 0,0059$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen emotionales Befinden ($p = 0,1162$), physische Funktion ($p = 0,0646$) und kognitive Funktion ($p = 0,0636$) ein Hinweis sowie für die Funktionsskala allgemeiner Gesundheitszustand ($p = 0,0193$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala emotionales Befinden ($p = 0,0079$) ein Beleg auf Effektmodifikation

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala allgemeiner Gesundheitszustand ($p = 0,0765$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Rollenfunktion ($p = 0,1845$) und physische Funktion ($p = 0,1321$) ein Hinweis sowie für die Funktionsskala soziale Funktion ($p = 0,0046$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance-Status* zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand ($p = 0,1990$) und soziale Funktion ($p = 0,1131$) ein Hinweis sowie für die Funktionsskala physische Funktion ($p = 0,0326$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand ($p = 0,1493$) und soziale Funktion ($p = 0,0538$) ein Hinweis sowie für die Funktionsskalen Rollenfunktion ($p = 0,0004$) und physische Funktion ($p = 0,0210$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala emotionales Befinden ($p = 0,0752$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand ($p = 0,1587$), emotionales Befinden ($p = 0,0823$) sowie physische Funktion ($p = 0,0671$) ein Hinweis und für die Funktionsskala soziale Funktion ($p = 0,0273$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion ($p = 0,1540$) ein Hinweis sowie für die Funktionsskalen physische Funktion ($p = 0,0160$) und soziale Funktion ($p = 0,0470$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala physische Funktion ($p = 0,0064$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala soziale Funktion ($p = 0,1860$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Rollenfunktion ($p = 0,1501$) und soziale Funktion ($p = 0,0779$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach komplex aberranter Karyotyp zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala kognitive Funktion ($p = 0,1658$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei den Endpunkten EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand ($p = 0,0264$) und emotionales Befinden ($p = 0,0493$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion ($p = 0,1948$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-225: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 > p \leq 0,20$ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Allgemeiner Gesundheitsstatus									
CLL 3001	Region								
	Nordamerika	65	57 70,029 19,534	5,381 1,1910	61	52 69,551 17,993	6,704 2,052	-1,323 (-6,029; 3,383) 0,5779	-0,091 (-0,467; 0,285)
	Lateinamerika	14	13 78,846 15,817	3,902 3,953	18	17 75,000 19,543	-0,432 3,729	4,334 (-6,021; 14,688) 0,3955	0,293 (-0,433; 1,019)
	Europa	210	183 63,388 19,628	5,736 1,353	209	183 61,840 19,926	5,347 1,368	0,389 (-2,481; 3,258) 0,7901	0,021 (-0,184; 0,226)
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung								
	0	125	107 71,573 18,772	2,632 1,772	126	110 68,030 19,827	3,510 1,784	-0,878 (-4,610; 2,855) 0,6434	-0,047 (-0,314; 0,219)
	1	164	146 61,358 19,473	8,357 1,338	163	143 61,247 19,612	7,772 1,386	0,585 (-2,531; 3,701) 0,7119	0,036 (-0,195; 0,266)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	186 66,532 18,913	5,446 1,290	217	193 65,674 19,322	6,112 1,254	-0,665 (-3,470; 2,139) 0,6412	-0,038 (-0,239; 0,163)
	≥ 3	77	67 63,308 22,051	14,389 6,450	72	60 59,444 21,341	12,131 6,253	2,258 (-2,305; 6,821) 0,3288	0,045 (-0,304; 0,393)
	Refraktäre Erkrankung								
	ja	75	66 66,793 21,950	7,111 2,146	74	69 58,937 17,868	4,666 2,178	2,445 (-2,003; 6,894) 0,2786	0,138 (-0,200; 0,476)
	nein	214	187 65,285 19,029	5,449 1,170	215	184 66,168 20,378	6,354 1,200	-0,905 (-3,729; 1,920) 0,5291	-0,056 (-0,260; 0,147)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Rollenfunktion									
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	54 73,765 27,011	1,358 2,412	64	56 72,321 29,861	-1,817 2,551	3,175 (-2,684; 9,035) 0,2843	0,173 (-0,202; 0,547)
	II	98	91 83,333 23,040	2,345 2,177	75	69 79,227 23,813	1,595 2,300	0,750 (-4,248; 5,747) 0,7674	0,037 (-0,275; 0,350)
	III	33	25 77,333 26,300	4,446 4,172	43	37 77,477 26,993	6,265 3,889	-1,819 (-11,63; 7,996) 0,7118	-0,081 (-0,588; 0,427)
	IV	66	53 88,050 16,466	5,063 2,506	76	65 82,308 23,731	1,396 2,314	3,667 (-2,399; 9,733) 0,2335	0,199 (-0,165; 0,563)
	unbekannt	33	31 78,495 24,035	2,398 2,647	31	28 80,952 25,545	7,355 2,743	-4,957 (-11,90; 1,988) 0,1577	-0,340 (-0,855; 0,175)
	del11q								
	Ja	87	74 79,279 22,209	2,666 2,791	65	56 73,214 30,925	-0,341 3,209	3,008 (-3,683; 9,698) 0,3751	0,125 (-0,222; 0,473)
	nein	202	180 81,852 24,174	3,570 1,377	224	199 79,899 24,232	2,741 1,346	-1,323 (-6,029; 3,383) 0,5779	-0,091 (-0,467; 0,285)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
	CD38-Status								
	positiv	166	146 81,507 23,983	0,567 1,726	147	123 80,759 24,889	1,415 1,892	-0,848 (-4,815; 3,119) 0,6742	-0,041 (-0,280; 0,199)
	negativ	105	91 80,037 22,936	4,882 2,068	129	121 77,135 26,188	3,635 1,817	1,246 (-3,173; 5,665) 0,5787	0,063 (-0,209; 0,335)
	unbekannt	18	17 83,333 25,000	11,599 4,129	13	11 66,667 32,489	-5,571 5,249	17,170 (5,414; 28,926) 0,0060	1,007 (0,201; 1,814)
	Diagnose								
	CLL	257	224 81,324 23,616	3,716 1,309	257	225 78,148 26,121	1,776 1,337	1,940 (-1,105; 4,984) 0,2111	-0,098 (-0,087; 0,283)
	SLL	32	30 79,444 23,846	-1,161 2,926	32	30 80,556 24,792	5,546 2,882	-6,708 (-13,77; 0,350) 0,0620	-0,423 (-0,935; 0,089)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Emotionales Befinden									
CLL 3001	Geschlecht								
	Männlich	193	170 82,500 18,615	4,191 1,317	189	163 84,407 17,718	5,822 1,372	-1,631 (-4,461; 1,198) 0,2575	-0,094 (-0,309; 0,121)
	weiblich	96	84 77,282 19,845	6,126 1,830	100	91 77,839 22,334	4,439 1,711	1,688 (-2,485; 5,860) 0,4256	0,102 (-0,195; 0,399)
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	121	102 79,330 20,132	4,677 1,427	133	120 85,347 17,082	7,127 1,424	-2,450 (-5,828; 0,929) 0,1544	-0163 (-0,427; 0,102)
	≥ 5 cm	168	152 81,743 18,466	4,263 1,690	156	134 79,104 21,429	3,031 1,729	1,232 (-2,058; 4,522) 0,4616	0,060 (-0,172; 0,293)
	Refraktäre Erkrankung								
	Ja	75	66 82,576 16,128	3,272 2,113	74	69 79,469 21,178	0,409 2,140	2,863 (-1,823; 7,549) 0,2288	0,164 (-0,174; 0,502)
	Nein	214	188 80,142 20,105	3,125 1,092	215	185 83,018 19,101	4,842 1,119	-1,717 (-4,411; 0,976) 0,2107	-0,114 (-0,317; 0,089)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Physische Funktion									
CLL 3001	Geschlecht								
	Männlich	193	170 83,510 17,766	2,012 1,177	189	162 83,693 17,484	1,852 1,224	0,160 (-2,494; 2,814) 0,9056	0,010 (-0,205; 0,226)
	weiblich	96	84 80,159 17,285	4,105 1,686	100	92 76,159 21,249	2,465 1,553	1,640 (-2,263; 5,543) 0,4078	0,108 (-0,188; 0,404)
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	54 79,259 20,949	-0,260 1,808	64	56 76,756 24,990	-0,850 1,916	0,590 (-3,911; 5,091) 0,7941	0,043 (-0,331; 0,417)
	II	98	91 82,308 18,276	2,857 1,595	75	69 83,671 17,658	2,693 1,658	0,165 (-3,670; 4,000) 0,9325	0,011 (-0,302; 0,324)
	III	33	25 82,667 14,907	5,277 2,870	43	37 78,378 19,462	2,850 2,612	2,426 (-4,478; 9,331) 0,4834	0,159 (-0,349; 0,667)
	IV	66	53 85,660 15,981	5,974 2,023	76	64 84,063 15,964	4,289 1,874	1,685 (-3,204; 6,574) 0,4960	0,114 (-0,251; 0,478)
	unbekannt	33	31 82,366 13,829	3,222 1,937	31	28 79,048 14,820	4,771 2,104	-1,549 (-6,932; 3,834) 0,5658	-0,142 (-0,654; 0,370)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %- KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
	Refraktäre Erkrankung								
	Ja	75	66 82,323 18,619	5,887 2,135	74	69 78,454 20,900	1,495 2,140	4,391 (-0,631; 9,413) 0,0860	0,250 (-0,088; 0,589)
	nein	214	188 82,429 17,341	2,863 0,939	215	185 81,901 18,553	3,325 0,959	-0,462 (-2,817; 1,892) 0,6997	-0,036 (-0,239; 0,167)
Kognitive Funktion									
CLL 3001	Geschlecht								
	Männlich	193	170 85,588 18,574	-3,172 1,236	189	163 88,139 16,535	0,365 1,288	-3,536 (-6,131; -0,942) 0,0077	-0,217 (-0,433; -0,002)
	weiblich	96	84 83,532 20,615	-1,060 1,734	100	91 83,333 18,758	-0,911 1,612	-0,149 (-4,113; 3,815) 0,9408	-0,010 (-0,306; 0,287)
	Komplex aberranter Karyotyp								
	Ja	18	14 80,952 23,440	-7,862 4,026	19	16 90,625 10,486	0,750 3,699	-8,612 (-19,64; 2,412) 0,5779	-0,091 (-0,467; 0,285)
	Nein	271	240 85,139 19,018	-1,529 0,960	270	238 86,134 17,831	0,387 0,985	-1,916 (-4,120; 0,288) 0,1207	-0,581 (-1,315; 0,152)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Soziale Funktion									
CLL 3001	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung								
	0	125	107 83,333 21,839	-0,758 1,798	126	111 86,186 20,582	1,448 1,812	-2,206 (-5,929; 1,517) 0,2440	-0,117 (-0,383; 0,149)
	1	164	147 85,147 18,926	6,389 1,419	163	143 82,634 22,886	3,771 1,473	2,618 (-0,697; 5,933) 0,1212	0,151 (-0,080; 0,381)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	187 86,542 17,329	3,905 1,277	217	194 85,911 20,377	2,852 1,247	1,053 (-1,685; 3,791) 0,4499	0,061 (-0,140; 0,261)
	≥ 3	77	67 78,358 25,790	6,869 7,685	72	60 78,611 25,873	7,106 7,472	-0,237 (-5,633; 5,159) 0,9309	-0,004 (-0,352; 0,344)
	Erhöhter LDH-Wert zur <i>Baseline</i>								
	Erhöht	82	74 86,036 21,901	5,093 1,837	86	81 79,835 23,967	2,088 1,799	3,005 (-1,284; 7,293) 0,1681	0,188 (-0,128; 0,504)
	Nicht erhöht	207	180 83,704 19,455	2,489 1,440	203	173 86,224 20,680	3,133 1,487	-0,645 (-3,678; 2,388) 0,6760	-0,033 (-0,242; 0,175)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	CD38-Status								
	positiv	166	146 84,475 21,412	0,544 1,578	147	122 86,339 19,757	1,929 1,736	-1,386 (-5,017; 2,246) 0,4529	-0,073 (-0,313; 0,168)
	negativ	105	91 84,249 18,653	4,696 1,786	129	121 82,782 23,366	3,379 1,597	1,317 (-2,369; 5,002) 0,4819	0,076 (-0,196; 0,348)
	unbekannt	18	17 84,314 18,134	9,919 3,899	13	11 75,758 27,247	-5,177 4,919	15,096 (4,144; 26,048) 0,0093	0,941 (0,140; 1,741)

Tabelle 4-226: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Allgemeiner Gesundheitsstatus									
CLL 3001	Geschlecht								
	Männlich	193	169 66,617 20,158	6,325 1,421	189	163 66,207 18,150	6,373 1,479	-0,048 (-2,954; 2,858) 0,9742	-0,003 (-0,218; 0,213)
	Weiblich	96	84 63,790 19,033	4,028 1,869	100	90 60,556 22,514	3,946 1,771	0,082 (-4,126; 4,290) 0,9693	0,005 (-0,293; 0,302)
	Herkunft								
	nicht hispa- nisch	256	223 65,097 19,932	5,862 1,127	253	221 62,707 19,745	5,161 1,147	0,701 (-1,845; 3,246) 0,5888	0,041 (-0,145; 0,227)
	andere	33	30 70,000 18,518	6,559 3,341	36	32 74,479 18,566	11,147 3,637	-4,588 (-11,29; 2,111) 0,1757	-0,236 (-0,736; 0,264)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Rollenfunktion									
CLL 3001	Anzahl Vorthérapien								
	< 3	212	187 82,888 20,770	5,553 1,409	217	195 80,342 24,891	4,912 1,375	0,641 (-2,435; 3,717) 0,6823	0,033 (-0,167; 0,234)
	≥ 3	77	67 76,119 29,761	-1,204 2,207	72	60 72,222 28,402	-4,786 2,464	3,582 (-2,659; 9,823) 0,2580	0,193 (-0,156; 0,543)
Emotionales Befinden									
CLL 3001	Ethnizität								
	Weiß	264	233 81,617 18,278	3,660 1,065	264	230 81,920 18,395	3,104 1,082	0,556 (-1,832; 2,944) 0,6774	0,034 (-0,148; 0,216)
	Nicht weiß	25	21 71,429 25,762	3,547 3,962	25	24 83,333 22,921	16,271 3,941	-12,72 (-22,34; -3,112) 0,0107	-0,681 (-1,284; -0,078)
	Herkunft								
	nicht hispa- nisch	256	224 81,436 18,095	4,374 1,070	253	222 81,119 20,237	3,948 1,083	0,426 (-2,056; 2,909) 0,7358	0,027 (-0,159; 0,212)
	andere	33	30 75,833 25,554	0,708 3,338	36	32 88,542 14,160	8,066 3,691	-7,358 (-14,34; -0,379) 0,0391	-0,376 (-0,878; 0,127)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Physische Funktion									
CLL 3001	Alter								
	< 65 Jahre	145	131 83,969 16,072	4,258 1,183	160	145 82,713 17,925	3,293 1,154	0,965 (-1,874; 3,804) 0,5039	0,070 (-0,166; 0,307)
	≥ 65 Jahre	144	123 80,732 19,103	1,322 1,425	129	109 78,639 20,713	0,572 1,490	0,749 (-2,501; 3,999) 0,6498	0,048 (-0,210; 0,306)
	ECOG <i>Performance</i> -Status bei Randomisierung								
	0	125	107 84,081 19,243	-1,069 1,377	126	111 85,090 16,421	1,527 0,367	-2,596 (-5,630; 0,438) 0,0931	-0,181 (-0,448; 0,085)
	1	164	147 81,179 16,343	6,209 1,241	163	143 77,762 20,661	2,938 1,281	3,271 (0,219; 6,323) 0,0358	0,216 (-0,015; 0,447)
	Anzahl Vortherapien								
	< 3	212	187 83,619 16,578	4,966 1,049	217	194 82,294 18,026	3967 1,015	0,999 (-1,334; 3,331) 0,4003	0,070 (-0,131; 0,271)
	≥ 3	77	67 79,005 20,076	8,720 7,330	72	60 76,667 22,348	7,911 7,096	0,809 (-4,323; 5,940) 0,7555	0,014 (-0,334; 0,362)

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

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	del11q								
	Ja	87	74 82,477 17,879	2,010 2,286	65	56 75,476 26,026	-2,734 2,610	4,744 (-0,907; 10,394) 0,0990	0,242 (-0,106; 0,591)
	nein	202	180 82,370 17,598	3,532 0,983	224	198 82,517 16,589	3,635 0,957	-0,103 (-2,373; 2,167) 0,9290	-0,008 (-0,210; 0,194)
	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>								
	≤ 3,5 mg/L	100	89 81,873 17,115	2,174 1,309	110	90 84,000 17,983	5,894 1,342	-3,720 (-6,802; -0,638) 0,0183	-0,297 (-0,592; -0,002)
	> 3,5 mg/L	189	165 82,687 17,969	3,970 1,246	179	164 79,299 19,748	0,719 1,250	3,251 (0,380; 6,122) 0,0266	0,203 (-0,013; 0,420)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studien- teilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
Soziale Funktion									
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>								
	0-I	59	54 78,704 22,759	-0,008 2,306	64	56 80,357 25,447	-1,216 2,455	1,208 (-4,392; 6,809) 0,6691	0,068 (-0,305; 0,442)
	II	98	91 86,264 19,180	2,785 1,979	75	69 84,541 21,066	1,214 2,059	1,571 (-2,837; 5,979) 0,4823	0,087 (-0,226; 0,400)
	III	33	25 76,667 21,517	1,739 3,787	43	37 81,532 23,825	3,935 3,515	-2,196 (-11,06; 6,703) 0,6230	-0,108 (-0,616; 0,400)
	IV	66	53 90,252 15,133	6,689 1,916	76	64 87,500 17,059	4,635 1,816	2,054 (-2,564; 6,673) 0,3798	0,144 (-0,220; 0,509)
	unbekannt	33	31 84,946 21,,669	4,630 2,372	31	28 86,905 23,726	9,742 2,548	-5,113 (-11,49; 1,268) 0,1136	-0,385 (-0,901; 0,131)
	Refraktäre Erkrankung								
	Ja	75	66 81,566 23,594	7,742 2,491	74	69 81,159 24,407	2,334 2,522	5,408 (-0,128; 10,945) 0,0554	0,263 (-0,076; 0,602)
	nein	214	188 85,372 18,810	2,605 1,161	215	185 85,315 20,901	3,561 1,195	-0,956 (-,697; 1,785) 0,4933	-0,059 (-0,262; 0,144)

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a (LS Mean, SE)		
CLL 3001	del11q								
	Ja	87	74 83,784 19,305	-0,957 2,581	65	55 80,000 24,928	-3,330 2,926	2,374 (-3,619; 8,366) 0,4342	0,108 (-0,241; 0,457)
	nein	202	180 84,630 20,579	4,699 1,231	224	199 85,343 20,959	4,131 1,210	0,568 (-2,130; 3,267) 0,6790	0,034 (-0,168; 0,235)

Nebenwirkungen

Tabelle 4-227: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,6191	0,6066	0,0638	0,8058	0,3076
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3828	0,0639	0,4582	0,6817	0,4698
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,8696	0,1726	0,3715	0,0925	0,91
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	n. b.	n. b.	0,0134	0,1247	n. b.
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,1114	0,1605	0,0519	0,0689	0,9694
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,2047	0,1141	0,4811	0,6641	0,0552
Anzahl Vorthera-pien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1759	0,0103	0,0661	0,0611	0,3543
Tumormasse (Bulky Disease) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9754	0,0857	0,1663	0,4759	0,8086
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,1708	0,023	0,5178	0,5124	0,0715
del11q (ja vs. nein)	0,6984	0,0424	0,7651	0,6037	0,0802
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,6299	0,194	0,3981	0,7617	0,1694
Zytopenie zur Baseline (ja vs. nein)	0,4375	0,8519	0,8075	0,305	0,9346

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3
Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (erhöht vs. nicht erhöht)	0,2666	0,755	0,5159	0,862	0,9293
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,2298	0,7212	0,8573	0,5157	0,9902
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,4798	0,9799	0,4351	0,4576	0,7553
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,0622	0,6441	0,1607	0,7023	0,4354
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,78	0,0216	0,8883	0,2246	0,0336
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,601	0,4253	0,0473	0,203	0,0774
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,7965	0,2369	0,2117	0,5441	0,8694

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten ($p=0,0638$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt jegliches SUE ($p=0,0639$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt jegliches SUE ($p=0,1726$) sowie beim Endpunkt UE, die zum Tod führten ($p=0,0925$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt UE, die zum Tod führten ($p=0,1247$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation sowie beim Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten ($p=0,0134$) ein Beleg für eine Effektmodifikation

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE ($p=0,1114$), jegliches SUE ($p=0,1605$), UE, die zum Therapieabbruch führten ($p=0,0519$) und UE, die zum Tod führten ($p=0,0689$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE ($p=0,1141$) und jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 ($p=0,0552$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vorthérapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vorthérapien zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE ($p=0,1759$) und UE, die zum Therapieabbruch führten ($p=0,0661$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliches SUE ($p=0,0103$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE ($p=0,0857$) und UE, die zum Therapieabbruch führten ($p=0,1663$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktäre Erkrankung zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE ($p=0,1708$) und jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 ($p=0,0715$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliches SUE ($p=0,023$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei dem Endpunkt jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 ($p=0,0802$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliches SUE ($p=0,424$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

 β_2 -Mikroglobulin zur Baseline

Für die Subgruppenanalyse nach β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE ($p=0,194$) und jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 ($p=0,1694$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE ($p=0,0622$) und UE, die zum Therapieabbruch führten ($p=0,1607$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE ($p=0,0216$), und jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 ($p=0,0336$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei dem Endpunkt jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 ($p=0,0774$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten ($p=0,0473$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-228: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches UE											
CLL 3001	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>										
	0-I	59	59	100,0	64	64	100,0	n. b.	n. b.	n. b.	1,099 (0,718; 1,683); 0,6625
	II	98	90	91,8	74	70	94,6	0,643 (0,186; 2,222); 0,4850	0,971 (0,896; 1,052); 0,5579	-0,0276 (-0,1024; 0,0472); 0,4698	0,919 (0,657; 1,284); 0,6192
	II	33	33	100,0	43	41	95,3	n. b. (0,000; n. b.); 0,9472	1,049 (0,982 , 1,120); 0,5021	0,0465 (-0,0164; 0,1095); 0,1475	1,601 (0,878; 2,920); 0,1243
	IV	64	63	98,4	76	76	100,0	0,000 (0,000; n. b.); 0,9573	0,984 (0,954; 1,015); 0,4571	-0,0156 (-0,0460; 0,0148); 0,3135	1,147 (0,775; 1,699); 0,4929
	unbekannt	33	33	100,0	30	28	93,3	n. b. (0,000, n. b.); 0,9410	1,071 (0,974; 1,179); 0,2227	0,0667 (-0,0226; 0,1559); 0,1432	1,119 (0,640; 1,955); 0,6933

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert	
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE						
			Anzahl	%		Anzahl	%					
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung											
	nein	213	207	97,2	213	207	97,2	1,000 (0,317; 3,151); 1,0000	1,000 (0,968; 1,033); 1,0000	0,0000 (-0,0314; 0,0314); 1,0000	0,942 (0,756;1,173); 0,5915	
	ja	74	71	95,9	74	72	97,3	0,657 (0,107; 4,053); 0,6513	0,986 (0,928; 1,047); 1,0000	-0,0135 (-0,0717; 0,0447); 0,6489	1,141 (0,787; 1,652); 0,4867	
	Anzahl Vortherapien											
	< 3	211	202	95,7	215	210	97,7	0,534 (0,176; 1,622); 0,2686	0,980 (0,946; 1,015); 0,2898	-0,0194 (-0,0533; 0,0145); 0,2621	0,871 (0,701; 1,083); 0,2146	
	≥ 3	76	76	100,0	72	69	95,8	n. b. (0,000; n. b.); 0,9527	1,043 (0,994; 1,095); 0,1127	0,0417 (-0,0045; 0,0878); 0,0768	1,601 (1,092; 2,346); 0,0159	
	CD38-Status											
	negativ	105	101	96,2	129	127	98,4	0,398 (0,071; 2,215); 0,2926	0,977 (0,935; 1,021); 0,4123	-0,0226 (-0,0650; 0,0198); 0,2960	0,875 (0,645; 1,187); 0,3901	
	positiv	165	161	97,6	145	140	96,6	1,438 (0,379; 5,457); 0,5939	1,011 (0,972; 1,051); 0,7386	0,0102 (-0,0276; 0,0481); 0,5959	1,147 (0,890; 1,478); 0,2883	
	unbekannt	17	16	94,1	13	12	92,3	1,333 (0,076; 23,541); 0,8443	1,020 (0,837; 1,241); 1,0000	0,0181 (-0,1649; 0,2011); 0,8463	0,658 (0,296; 1,462); 0,3044	

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches SUE											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	191	102	53,4	188	77	41,0	1,652 (1,100; 2,481); 0,0155	1,304 (1,050; 1,620); 0,0179	0,1245 (0,0247; 0,2242); 0,0144	1,278 (0,950; 1,720); 0,1050
	weiblich	96	49	51,0	99	49	49,5	1,064 (0,607; 1,865); 0,8290	1,031 (0,780; 1,363); 0,8864	0,0155 (-0,1249; 0,1558); 0,8290	1,009 (0,678; 1,503); 0,9644
	Ethnizität										
	nicht weiß	25	15	60,0	25	10	40,0	2,250 (0,726; 6,976); 0,1602	1,500 (0,842; 2,671); 0,2578	0,2000 (-0,0716; 0,4716); 0,1489	1,451 (0,648; 3,251); 0,3655
	weiß	262	136	51,9	262	116	44,3	1,359 (0,963; 1,916); 0,0806	1,172 (0,980; 1,402); 0,0966	0,0763 (-0,0090; 0,1616); 0,0795	1,148 (0,895; 1,472); 0,2764
	RAI-Stadium zur <i>Baseline</i>										
	0-I	59	27	45,8	64	27	42,2	1,156 (0,567; 2,359); 0,6898	1,085 (0,728; 1,617); 0,7191	0,0358 (-0,1397; 0,2113); 0,6897	0,994 (0,581; 1,701); 0,9833
	II	98	46	46,9	74	25	33,8	1,734 (0,929; 3,236); 0,0839	1,389 (0,948; 2,036); 0,0882	0,1315 (-0,0147; 0,2778); 0,0778	1,430 (0,878; 2,329); 0,1511
	II	33	23	69,7	43	22	51,2	2,195 (0,846; 5,695); 0,1060	1,362 (0,942; 1,969); 0,1573	0,1853 (-0,0312; 0,4019); 0,0935	1,443 (0,800; 2,602); 0,2226

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	Stadium IV	64	34	53,1	76	38	50,0	1,133 (0,582; 2,205); 0,7126	1,063 (0,770; 1,466); 0,7369	0,0313 (-0,1348; 0,1973); 0,7123	0,955 (0,600; 1,521); 0,8467
	unbekannt	33	21	63,6	30	14	46,7	2,000 (0,729; 5,484); 0,1781	1,364 (0,860; 2,163); 0,2105	0,1697 (-0,0728; 0,4122); 0,1702	1,841 (0,933; 3,635); 0,0785
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung										
	0	124	66	53,2	126	56	44,4	1,422 (0,865; 2,340); 0,1654	1,198 (0,927; 1,546); 0,2057	0,0878 (-0,0356; 0,2113); 0,1633	1,136 (0,794; 1,624); 0,4854
	1	163	85	52,1	161	70	43,5	1,417 (0,915; 2,194); 0,1188	1,199 (0,953; 1,509); 0,1214	0,0867 (-0,0217; 0,1951); 0,1169	1,205 (0,877; 1,655); 0,2496
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)										
	< 5 cm	120	65	54,2	132	57	43,2	1,555 (0,945; 2,558); 0,0820	1,254 (0,971; 1,620); 0,1008	0,1098 (-0,0130; 0,2327); 0,0796	1,392 (0,975; 1,988); 0,0689
	≥ 5 cm	167	86	51,5	155	69	44,5	1,323 (0,853; 2,052); 0,2107	1,157 (0,920; 1,455); 0,2212	0,0698 (-0,0391; 0,1787); 0,2091	1,026 (0,745; 1,411); 0,8771

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	β_2 -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>										
	$\leq 3,5$ mg/l	100	52	52,0	109	40	36,7	1,869 (1,075; 3,248); 0,0266	1,417 (1,039; 1,932); 0,0362	0,1530 (0,0197; 0,2864); 0,0245	1,483 (0,981; 2,243); 0,0615
	$> 3,5$ mg/l	187	99	52,9	178	86	48,3	1,203 (0,798; 1,815); 0,3773	1,096 (0,894; 1,343); 0,4030	0,0463 (-0,0562; 0,1488); 0,3764	1,029 (0,770; 1,376); 0,8464
UE, die zum Therapieabbruch führten											
CLL 3001	Alter										
	< 65	144	14	9,7	160	15	9,4	1,041 (0,484; 2,239); 0,9180	1,037 (0,519; 2,073); 1,0000	0,0035 (-0,0627; 0,0697); 0,9181	0,903 (0,433; 1,881); 0,7852
	≥ 65	143	27	18,9	127	18	14,2	1,409 (0,735; 2,703); 0,3016	1,332 (0,771; 2,301); 0,3295	0,0471 (-0,0412; 0,1354); 0,2959	1,296 (0,714; 2,354); 0,3946
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>										
	0-I	59	8	13,6	64	8	12,5	1,098 (0,384; 3,140); 0,8615	1,085 (0,435; 2,705); 1,0000	0,0106 (-0,1086; 0,1297); 0,8617	0,983 (0,368; 2,628); 0,9734
	II	98	4	4,1	74	4	5,4	0,745 (0,180; 3,081); 0,6840	0,755 (0,195; 2,920); 0,7267	-0,0132 (-0,0780; 0,0515); 0,6885	0,743 (0,186; 2,970); 0,6740
	II	33	5	15,2	43	7	16,3	0,918 (0,263; 3,203); 0,8937	0,931 (0,324; 2,671); 1,0000	-0,0113 (-0,1760; 0,1535); 0,8933	0,934 (0,295; 2,953); 0,9072

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	IV	64	13	20,3	76	9	11,8	1,898 (0,753; 4,784); 0,1745	1,715 (0,785; 3,750); 0,2435	0,0847 (-0,0377; 0,2071); 0,1751	1,511 (0,644; 3,545); 0,3429
	unbekannt	33	11	33,3	30	5	16,7	2,500 (0,751; 8,320); 0,1353	2,000 (0,786; 5,091); 0,1563	0,1667 (-0,0423; 0,3756); 0,1179	2,293 (0,796; 6,606); 0,1241
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)										
	< 5 cm	120	18	15,0	132	14	10,6	1,487 (0,705; 3,139); 0,2976	1,414 (0,736; 2,718); 0,3455	0,0439 (-0,0388; 0,1266); 0,2978	1,443 (0,718; 2,902); 0,3034
	≥ 5 cm	167	23	13,8	155	19	12,3	1,143 (0,596; 2,193); 0,6870	1,124 0,637; 1,981); 0,7420	0,0151 (-0,0583; 0,0886); 0,6862	0,947 (0,514; 1,747); 0,8626
	Anzahl Vorthérapien										
	< 3	211	32	15,2	215	20	9,3	1,743 (0,962; 3,158); 0,0669	1,630 (0,964; 2,757); 0,0758	0,0586 (-0,0034; 0,1207); 0,0640	1,621 (0,927; 2,836); 0,0902
	≥ 3	76	9	11,8	72	13	18,1	0,610 (0,243; 1,528); 0,2913	0,656 (0,299; 1,440); 0,3574	-0,0621 (-0,1769; 0,0526); 0,2886	0,463 (0,195; 1,101); 0,0814

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	CD38-Status										
	negativ	105	19	18,1	129	12	9,3	2,154 (0,993; 4,673); 0,0521	1,945 (0,990; 3,821); 0,0544	0,0879 (-0,0011; 0,1770); 0,0530	1,885 (0,911; 3,902); 0,0875
	positiv	165	20	12,1	145	19	13,1	0,915 (0,467; 1,791); 0,7948	0,925 (0,514; 1,664); 0,8643	-0,0098 (-0,0840; 0,0643); 0,7951	0,805 (0,429; 1,510); 0,4990
	unbekannt	17	2	11,8	13	2	15,4	0,733 (0,089; 6,041); 0,7731	0,765 (0,124; 4,730); 1,0000	-0,0362 (-0,2850; 0,2126); 0,7756	0,807 (0,113; 5,735); 0,8301
UE, die zum Tod führten											
CLL 3001	Ethnizität										
	weiß	262	38	14,5	262	27	10,3	1,476 (0,872; 2,499); 0,1467	1,407 (0,86; 2,235); 0,1848	0,04 (-0,0143; 0,0983); 1,441	1,309 (0,798; 2,148); 0,2854
	Nicht weiß	25	3	12,0	25	6	24,0	0,432 (0,095; 1,966); 0,2775	0,5 (0,14; 1,781); 0,4635	-0,12 (-0,330; 0,090); 0,2636	0,507 (0,127; 2,028); 0,3369
	Region										
	Nord-amerika	65	11	16,9	60	11	18,3	0,907 (0,361; 2,279); 0,8362	0,923 (0,432; 1,971); 1,0	-0,014 (-0,148; 0,1197); 0,8363	0,91 (0,394; 2,099); 0,8248
	Latein-amerika	14	2	14,3	18	8	44,4	0,208 (0,036; 1,214); 0,081	0,321 (0,081; 1,282); 0,1241	-0,3016 (-0,595; -0,008); 0,0442	0,267 (0,056; 1,267); 0,0965

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	Europa	208	28	13,5	208	14	6,7	2,156 (1,1; 4,224); 0,0253	2,0 (1,084; 3,689); 0,0334	0,0673 (0,0098; 0,1248); 0,0219	1,832 (0,962; 3,49); 0,0655
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	RAI-Stadium bei <i>Screening</i>										
	0-I	59	8	13,6	64	8	12,5	1,098 (0,384; 3,14); 0,8615	1,085 (0,435; 2,705); 1,0	0,0106 (-0,109; 0,1297); 0,8617	0,983 (0,368; 2,628); 0,9734
	II	98	4	4,1	74	4	5,4	0,745 (0,18; 3,081); 0,684	0,755 (0,195; 2,92); 0,7267	-0,0132 (-0,078; 0,0515); 0,6885	0,743 (0,186; 2,97); 0,674
	III	33	5	15,2	43	7	16,3	0,918 (0,263; 3,203); 0,8937	0,931 (0,324; 2,671); 1,0	-0,0113 (-0,176; 0,154); 0,8933	0,934 (0,295; 2,953); 0,9072
	IV	64	13	20,3	76	9	11,8	1,898 (0,753; 4,784); 0,1745	1,715 (0,785; 3,75); 0,2435	0,0847 (-0,038; 0,207); 0,1751	1,511 (0,644; 3,545); 0,3429
	unbekannt	33	11	33,3	30	5	16,7	2,5 (0,751; 8,32); 0,1353	2,0 (0,786; 5,091); 0,1563	0,1667 (-0,042; 0,376); 0,1179	2,293 (0,796; 6,606); 0,1241

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
CLL 3001	ECOG Performance-Status bei Randomisierung										
	0	124	104	83,9	126	96	76,2	1,625 (0,865; 3,051); 0,1311	1,101 (0,972; 1,247); 0,1551	0,0768 (-0,0218; 0,1754); 0,1268	1,285 (0,970; 1,702); 0,0809
	1	163	137	84,0	161	134	83,2	1,062 (0,589; 1,913); 0,8420	1,010 (0,917; 1,112); 0,8813	0,0082 (-0,0724; 0,0888); 0,8420	0,913 (0,717; 1,163); 0,4604
	Refraktäre Erkrankung										
	nein	213	180	84,5	213	166	77,9	1,544 (0,944; 2,527); 0,0838	1,084 (0,989; 1,188); 0,1064	0,0657 (-0,0082; 0,1396); 0,0813	1,190 (0,961; 1,474); 0,1102
	ja	74	61	82,4	74	64	86,5	0,733 (0,299; 1,796); 0,4971	0,953 (0,830; 1,095); 0,6507	-0,0405 (-0,1571; 0,0760); 0,4954	0,764 (0,532; 1,096); 0,1437
	del11q										
	nein	200	168	84,0	223	180	80,7	1,254 (0,758; 2,075); 0,3781	1,041 (0,953; 1,137); 0,4445	0,0328 (-0,0397; 0,1054); 0,3752	1,100 (0,889; 1,361); 0,3818
	ja	87	73	83,9	64	50	78,1	1,460 (0,64; 3,327); 0,3677	1,074 (0,916; 1,259); 0,4016	0,0578 (-0,0695; 0,1852); 0,3735	0,937 (0,649; 1,352); 0,7267

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Placebo + BR			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	β ₂ -Mikroglobulin zur <i>Baseline</i>										
	≤ 3,5 mg/l	100	81	81,0	109	78	71,6	1,694 (0,884; 3,246); 0,1120	1,132 (0,973; 1,317); 0,1438	0,0944 (-0,0200; 0,2088); 0,1058	1,183 (0,864; 1,620); 0,2935
	> 3,5 mg/l	187	160	85,6	178	152	85,4	1,014 (0,566; 1,815); 0,9636	1,002 (0,921; 1,090); 1,0000	0,0017 (-0,0706; 0,0740); 0,9636	0,985 (0,786; 1,234); 0,8935
CLL 3001	Herkunft										
	nicht hispanisch	254	211	83,1	251	201	80,1	1,221 (0,777; 1,916); 0,3863	1,037 (0,955; 1,127); 0,4223	0,0299 (-0,0377; 0,0975); 0,3857	1,065 (0,875; 1,296); 0,528
	andere	33	30	90,9	36	29	80,6	2,414 (0,569; 10,245); 0,2322	1,129 (0,930; 1,369); 0,3106	0,1035 (-0,0587; 0,2658); 0,2111	1,080 (0,644; 1,811); 0,7710

Tabelle 4-229: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil-nehmer	UE		Anzahl Studien- teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Jegliches SUE											
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung										
	nein	213	103	48,4	213	94	44,1	1,185 (0,810; 1,736); 0,3820	1,096 (0,892; 1,345); 0,4370	0,0423 (-0,0524; 0,1369); 0,3814	1,112 (0,840; 1,473); 0,4564
	ja	74	48	64,9	74	32	43,2	2,423 (1,249; 4,701); 0,0089	1,500 (1,100; 2,046); 0,0131	0,2162 (0,0595; 0,3730); 0,0069	1,239 (0,788; 1,948); 0,3525
	del11q										
	nein	200	101	50,5	223	98	43,9	1,301 (0,887; 1,909); 0,1779	1,149 (0,939; 1,406); 0,2047	0,0655 (-0,0296; 0,1606); 0,1768	1,144 (0,865; 1,512); 0,3453
	ja	87	50	57,5	64	28	43,8	1,737 (0,906; 3,333); 0,0966	1,314 (0,943; 1,830); 0,1026	0,1372 (-0,0227; 0,2971); 0,0926	1,165 (0,732; 1,855); 0,5199
	Anzahl Vortherapien										
	< 3	211	103	48,8	215	89	41,4	1,350 (0,921; 1,980); 0,1242	1,179 (0,955; 1,456); 0,1441	0,0742 (-0,0201; 0,1685); 0,1228	1,204 (0,906; 1,600); 0,2015
	≥ 3	76	48	63,2	72	37	51,4	1,622 (0,841; 3,126); 0,1489	1,229 (0,926; 1,631); 0,1837	0,1177 (-0,0407; 0,2761); 0,1453	1,018 (0,661; 1,569); 0,9358

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil-nehmer	UE		Anzahl Studien- teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	269	141	52,4	268	116	43,3	1,443 (1,027; 2,028); 0,0344	1,211 (1,013; 1,447); 0,0382	0,0913 (0,0072; 0,1755); 0,0334	1,208 (0,944; 1,545); 0,1331
	ja	18	10	55,6	19	10	52,6	1,125 (0,308; 4,104); 0,8585	1,056 (0,583; 1,912); 1,0000	0,0292 (-0,2919; 0,3503); 0,8583	0,760 (0,309; 1,865); 0,5485
UE, die zum Therapieabbruch führten											
CLL 3001	Region										
	Nord- amerika	65	11	16,9	60	11	18,3	0,907 (0,361; 2,279); 0,8362	0,923 (0,432; 1,971); 1,0000	-0,0141 (-0,1479; 0,1197); 0,8363	0,910 (0,394; 2,099); 0,8248
	Latein- amerika	14	2	14,3	18	8	44,4	0,208 (0,036; 1,214); 0,0810	0,321 (0,081; 1,282); 0,1241	-0,3016 (-0,5953;-0,0078); 0,0442	0,267 (0,056; 1,267); 0,0965
	Europa	208	28	13,5	208	14	6,7	2,156 (1,100; 4,224); 0,0253	2,000 (1,084; 3,689); 0,0334	0,0673 (0,0098; 0,1248); 0,0219	1,832 (0,962; 3,490); 0,0655
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil-nehmer	UE		Anzahl Studien- teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
CLL 3001	Herkunft										
	nicht hispa- nisch	254	37	14,6	251	25	10,0	1,541 (0,898; 2,646); 0,1167	1,463 (0,908; 2,355); 0,1358	0,0461 (-0,0110; 0,1031); 0,1135	1,364 (0,820; 2,269); 0,2313
	andere	33	4	12,1	36	8	22,2	0,483 (0,131; 1,785); 0,2751	0,545 (0,181; 1,644); 0,3478	-0,1010 (-0,2766; 0,0746); 0,2596	0,514 (0,155; 1,710); 0,2780
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	269	224	83,3	268	215	80,2	1,227 (0,791; 1,904); 0,3611	1,038 (0,958; 1,124); 0,3735	0,0305 (-0,0348; 0,0958); 0,3603	1,063 (0,879; 1,286); 0,5260
	ja	18	17	94,4	19	15	78,9	4,533 (0,455; 45,156); 0,1975	1,196 (0,924; 1,548); 0,3398	0,1550 (-0,0567; 0,3666); 0,1513	0,996 (0,491; 2,021); 0,9918

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die randomisierte kontrollierte Phase III-Studie PCYC-1112-CA testete die Wirkung von Ibrutinib gegen Ofatumumab. Die randomisierte doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie CLL3001 testete die Wirkung der Kombinationstherapie Bendamustin, Rituximab (BR) und Ibrutinib gegen die Kombination aus BR und Placebo. Betrachtet wurden für beide Studien die patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen*. Primärer Endpunkt in beiden Studien war das *Progressionsfreie Überleben*. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren in beiden Studien *Gesamtüberleben, Ansprechen, Krankheitsbezogene Symptome, hämatologische Verbesserung, Lebensqualität und Nebenwirkungen*.

Insgesamt wurden drei Patientenpopulationen für die Bewertung herangezogen. Population 1a und 1b beinhalten Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist und Population 2 beinhaltet unbehandelte Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen. Population 1a wird von der Studie CLL3001 abgedeckt. Darüber hinaus kann mit einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 eine Aussage zur Population 1a getroffen werden. Weiterhin können mit der Studie PCYC-1112-CA Aussagen über die Populationen 1b und 2 getroffen werden. Sowohl die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA als auch die Subpopulation der doppelt refraktären Patienten repräsentieren Patienten der Population 1b. Außerdem beinhaltet die Subpopulation mit einer 17p-Deletion (del17p) Patienten, die der Population 2 angehören.

Tabelle 4-230: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien

Patientenpopulation		Studie	Studienpopulation
Rezidivierende oder refraktäre CLL			
1a	Chemotherapie angezeigt	CLL3001	Gesamtpopulation
1b	Chemotherapie nicht angezeigt	PCYC-1112-CA	Gesamtpopulation
			Subpopulation doppelt refraktär
Unbehandelte CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation			
2	Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt	PCYC-1112-CA	Subpopulation del17p

Mortalität (Gesamtüberleben)**Population 1a**

In der Studie CLL3001 war es den Studienteilnehmern des Placebo-Arms erlaubt, in den Ibrutinib-Arm (*Cross-over*) zu wechseln. Insgesamt wechselten 90 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe (31,1 %) in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib in Kombination mit BR im Vergleich zu BR unterschätzt wird.

Um das Ergebnis des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer zu korrigieren, die im Studienverlauf in den Ibrutinib-Arm wechselten, wurde für die Darstellung des Gesamtüberlebens das *Cross-over* mittels präspezifizierter IPCW-Methode korrigiert (Hauptanalyse). Zusätzlich wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu überprüfen.

Die Hauptanalyse zur *Cross-over*-Korrektur zeigte für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Studienteilnehmern, die BR + Placebo erhalten hatten [HR (95 % Bootstrap-KI): 0,549 (0,304; 0,935)]. Bei der Analyse der ITT-Population war ebenfalls die Überlebenswahrscheinlichkeit der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie gegenüber jenen des BR + Placebo-Arms erhöht [HR (95 %-KI): 0,628 (0,385; 1,024); $p = 0,0598$].

Sämtliche Sensitivitätsanalysen der *Cross-over*-Korrektur wie z. B. die RPSFT-Analyse mit *Recensoring*, zeigten Ergebnisse, die mit der Hauptanalyse vergleichbar waren [HR (95 % Bootstrap-KI): 0,562 (0,38; 1,023); $p = 0,023642$]. Für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms war ein über alle Analysen hinweg konsistenter Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms zu beobachten.

Population 1b**9 Monats-Datenschnitt:****Gesamtpopulation**

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation gezeigt. In beiden Armen traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238; 0,789); $p = 0,0049$]. Eine Sensitivitätsanalyse bestätigte dieses Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216; 0,695); $p = 0,0010$].

Insgesamt wechselten zum ersten Datenschnitt 29 % ($n = 57$) der Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab aus diesem Grund unterschätzt wird.

Subpopulation doppelt refraktär

Für die Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer war der Einfluss von Ibrutinib auf das Gesamtüberleben noch deutlicher als für die Gesamtpopulation. Die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten im Vergleich zu jenen des Ofatumumab-Arms ein um 94,9 % verringertes Sterberisiko [HR (95 %-KI): 0,045 (0,005; 0,383); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 9,75 Monate). Die Analyse der ITT-Population ohne Zensierung der Studienteilnehmer, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, bestätigte das Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,051 (0,006; 0,412); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 9,75 Monate).

18 Monats-Datenschnitt:

Gesamtpopulation

Die Betrachtung der Gesamtpopulation zum 18 Monats-Datenschnitt bestätigte das oben beschriebene verlängerte Gesamtüberleben durch eine Ibrutinib-Therapie. In beiden Armen traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 52,5 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,475 (0,284; 0,795); $p = 0,0046$. Eine Sensitivitätsanalyse, bei der Studienteilnehmer, die vom Ofatumumab-Arm zur Ibrutinib-Gruppe wechselten, nicht zensiert wurden, bestätigte das Ergebnis. [HR (95 %-KI): 0,521 (0,323; 0,838); $p = 0,0072$]. Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 90,2 % im Ibrutinib-Arm und 81,3 % im Ofatumumab-Arm.

Subpopulation doppelt refraktär

Die Studienteilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation hatten unter Ibrutinib-Therapie ein deutlich verringertes Sterberisiko im Vergleich zu jenen des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 0,105 (0,029; 0,388); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 12,492). Auch bei nicht-Zensierung der Studienteilnehmer bei *Cross-over* war das Ergebnis vergleichbar [HR (95 %-KI): 0,194 (0,061; 0,615); $p = 0,0020$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: n. e.). Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 97,1 % im Ibrutinib-Arm und war im Ofatumumab-Arm nicht berechenbar.

Population 2

9 Monats-Datenschnitt:

Für die Subpopulation del17p zeigte sich ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms. Die Ibrutinib-Behandlung führte zu einer Verringerung des Sterberisikos um 55,1 % [HR (95 %-KI): 0,449 (0,191; 1,052); $p = 0,0584$]. Wurden die Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, nicht zensiert, zeigte sich ebenfalls eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Vergleich zum Ofatumumab-Arm [HR (95 %-KI): 0,429 (0,185; 0,997); $p = 0,0428$].

18 Monats-Datenschnitt:

Del17p-Patienten unter Ibrutinib-Therapie hatten eine statistisch signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Studienteilnehmer des Vergleichsarms [HR (95 %-KI): 0,424 (0,198; 0,907); $p = 0,0231$]. Die Sensitivitätsanalyse, bei der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bei *Cross-over* in den Ibrutinib-Arm nicht zensiert wurden, bestätigte dieses Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,485 (0,232; 1,014); $p = 0,0496$]. Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 86,8 % im Ibrutinib-Arm und 73,3 % im Ofatumumab-Arm.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Population 1a

Für den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* der Studie CLL3001 zeigte sich für die Gesamtpopulation eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur BR-Hintergrundtherapie um 79,7 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,203 (0,150; 0,276); $p < 0,0001$]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse durch ein verblindetes IRC-Komitee, wurde dabei für die Ibrutinib-Population der Median des PFS noch nicht erreicht, wohingegen unter den Studienteilnehmern des Kontroll-Arms ein medianes PFS von 13,3 Monaten beobachtet wurde. Eine derartige Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation vorbehandelter Patienten besonders bemerkenswert.

Auch weitere Sensitivitätsanalysen zeigten konsistent und statistisch signifikant den Vorteil der BR-Kombination mit Ibrutinib gegenüber der BR-Hintergrundtherapie.

Population 1b

9 Monats-Datenschnitt:

Gesamtpopulation

Für die Gesamtpopulation zeigte sich, bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 78,5 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146; 0,317); $p < 0,0001$]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse durch ein verblindetes Review-Komitee, wurde dabei für die Ibrutinib-Population der Median des progressionsfreien Überlebens noch nicht erreicht, wohingegen unter den Ofatumumab-Studienteilnehmern ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,1 Monaten beobachtet wurde.

Unter Berücksichtigung verschiedener Zensierungsregeln bestätigten die durchgeführten Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse für die Gesamtpopulation. Wenn vor einer Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen und dieses als progressionsfreies Überlebens-Ereignis gewertet wurde, zeigte sich ein vermindertes Risiko des progressionsfreien Überlebens von 79,5 % [HR (95 %-KI): 0,205 (0,141; 0,298); $p < 0,0001$]. Ein vergleichbares Ergebnis wurde beobachtet, wenn eine Zensierung vorgenommen wurde [HR (95 %-KI): 0,218 (0,147; 0,322); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Teilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation hatten unter Ibrutinib-Therapie laut IRC ebenfalls ein deutlich geringeres Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod als unter Ofatumumab-Therapie [HR (95 %-KI): 0,057 (0,013; 0,255); $p < 0,0001$]. Bei Auswertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt wurde dieses Ergebnis bestätigt [HR (95 %-KI): 0,040 (0,009; 0,176); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt:

Gesamtpopulation

Das Progressions- oder Sterberisiko für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms war gegenüber Teilnehmern des Ofatumumab-Arms nach Prüfarzt-Bewertung um 89,4 % verringert [HR (95 %-KI): 0,106 (0,075; 0,151); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Das Ergebnis der Prüfarzt-Auswertung blieb gegenüber der zum neun Monats-Datenschnitt unverändert [HR (95 %-KI): 0,041 (0,013; 0,124); $p < 0,0001$].

Population 2

9 Monats-Datenschnitt:

Teilnehmer mit einer 17p-Deletion, hatten laut IRC-Bewertung unter Ibrutinib-Therapie ein reduziertes Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zu Studienteilnehmer, die Ofatumumab erhielten [HR (95 %-KI): 0,241 (0,132; 0,440); $p < 0,0001$]. Auch eine Bewertung durch Prüfarzte ergab ein vergleichbares Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,176 (0,091; 0,339); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt:

Eine Bewertung durch Prüfarzte zeigte auch zu diesem Zeitpunkt eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, als für Teilnehmer des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 0,130 (0,074; 0,230); $p < 0,0001$].

Ansprechen

Population 1a

Für den Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich in der Studie CLL3001 bei Betrachtung der Gesamtansprechrate ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm [OR (95 %-KI): 2,31 (1,55; 3,4); $p < 0,0001$]. Von den Teilnehmern, die Ibrutinib + BR erhalten hatten, zeigten 83,3 % mindestens ein partielles Ansprechen, während dies bei 68,3 % der Studienteilnehmer der BR-Gruppe beobachtet wurde ($p < 0,00001$).

Population 1b

9 Monats-Datenschnitt:

Gesamtpopulation

Bezogen auf das Ansprechen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib behandelten Teilnehmern im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrate war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 38,5 % erhöht (42,6 vs. 4,1 %) [OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Die doppelt refraktäre Subpopulation zeigte eine Gesamtansprechrate von 38,2 % im Ibrutinib-Arm, während die Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms kein Ansprechen auf die Therapie zeigten (0,0 %).

18 Monats-Datenschnitt:

Gesamtpopulation

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrate war im Ibrutinib-Arm gegenüber dem Ofatumumab-Arm um 41,4 % erhöht (45,6 vs. 4,2 %) [OR (95 %-KI): 19,73 (9,21; 42,26); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Die Ergebnisse des Ansprechens waren im Vergleich zum median *Follow-up* von neun Monaten unverändert.

Population 2

9 Monats-Datenschnitt:

Für die Subpopulation del17p zeigte sich eine Überlegenheit des Interventions-Arms gegenüber des Kontroll-Arms. Hier war die Gesamtansprechrate der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms gegenüber des Ofatumumab-Arms um 42,9 % erhöht (47,6 % vs. 4,7 %, [OR (95 %-KI): 18,48 (5,24; 65,18); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt:

Auch nach einer medianen Studiendauer von 18 Monaten zeigte sich eine Überlegenheit des Interventions-Arms gegenüber des Kontroll-Arms hinsichtlich der Gesamtansprechrate. Diese war um 44,5 % zugunsten der Behandlung mit Ibrutinib erhöht (49,2 % vs. 4,7 %, [OR (95 %-KI): 19,70 (5,59; 69,44); $p < 0,0001$].

Krankheitsbezogene Symptome

Population 1a

Bei der Verschlechterung der *Fatigue* um mehr als einen Schweregrad, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der BR + Ibrutinib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [RD (95 %-KI): 0,017 (-0,032; -0,002); $p = 0,0241$]. In der Interventionsgruppe waren keine Studienteilnehmer von *Fatigue* betroffen, während bei 1,7 % der Teilnehmer in der Kontroll-Gruppe dieses Symptom auftrat. Bei allen anderen Symptomen zeigte sich bezogen auf die Häufigkeiten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsrmen.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms *Gewichtsverlust* um mindestens einen Grad war im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum BR-Arm statistisch signifikant höher [4,1 vs. 2,1 Wochen; HR (95 %-KI): 0,443 (0,225; 0,873); $p = 0,0187$]. Bei dem Symptom *Nachtschweiß* war die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung mit 2,6 Monaten im BR + Ibrutinib-Arm wesentlich kürzer als im BR + Placebo-Arm mit 4,4 Monaten [HR (95 %-KI): 1,18 (0,896; 1,552); $p = 0,2383$]. Bei dem Symptom *Fieber* war die Zeit bis zur Verbesserung im BR + Ibrutinib-Arm mit einem Median von 2,4 Monaten statistisch signifikant länger als im BR + Placebo-Arm mit einem Median von 2,1 Monaten [HR (95 %-KI): 0,226 (0,061; 0,386); $p = 0,0258$].

Population 1b

Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation wurde bei den Symptomen *Nachtschweiß* und *Bauchschmerzen* eine statistisch signifikante Verbesserung um mehr als einen Grad bei Teilnehmern im Ibrutinib-Arm gegenüber von Teilnehmern im Ofatumumab-Arm festgestellt. Eine Verbesserung des Symptoms *Nachtschweiß* betraf in der Ibrutinib-Gruppe 30,8 % der Studienteilnehmer, während es im Ofatumumab-Arm lediglich 19,4 % waren [OR (95 %-KI): 1,85 (1,156; 2,96); $p = 0,0104$; HR (95 %-KI): 1,618 (1,074; 2,438); $p = 0,0213$]. Teilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Verbesserung des Symptoms *Bauchschmerzen* (11,8 vs. 4,2 %) [OR (95 %-KI): 3,059 (1,332; 7,021); $p = 0,0084$; HR (95 %-KI): 2,187 (1,26; 6,299); $p = 0,0166$]. Bei allen anderen Symptomen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Subpopulation doppelt refraktär

Bei der Subpopulation doppelt refraktär konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Population 2

Bei der Subpopulation del17p zeigten mehr Teilnehmer der Ibrutinib-Gruppe eine Verbesserung der Symptome um mindestens ein bzw. zwei Grad. Bei der Verschlechterung um mindestens einen bzw. zwei Grad traten überwiegend in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auf. Lediglich eine Verschlechterung des Symptoms *Fatigue* um mindestens einen Grad trat bei 3,8 % der Teilnehmer in beiden Behandlungsarmen auf. Der Median bis zum Erreichen einer Verbesserung des Symptoms *Fatigue* um mindestens einen Grad betrug im Ibrutinib-Arm 2,2 Monate und wurde im Ofatumumab-Arm nicht erreicht. Bei allen anderen Symptomen wurden die Mediane für die Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens einen und zwei Grad nicht erreicht.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Population 1a

Compliance:

Die *Compliance*-Rate in Population 1a betrug bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen und waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 28 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den EORTC-QLQ-C30 wurde in der Studie CLL3001 bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für alle Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei der MCID von zehn Punkten zeigte sich eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum Anstieg in der BR + Ibrutinib-Gruppe für die Symptomskala *Obstipation* [HR (95 %-KI): 1,360 (1,006; 1,840); $p = 0,0459$] und *finanzielle Schwierigkeiten* [HR (95 %-KI): 1,549 (1,125; 2,132); $p = 0,0074$]. Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms zeigten bei der Symptomskala *Obstipation* mit 33,9 % statistisch signifikant häufiger ein Anstieg als die des BR + Placebo-Arms (25,6 %) [OR (95 %-KI): 1,491 (1,04; 2,14); $p = 0,0294$]. Für die Symptomskala *finanzielle Schwierigkeiten* zeigten 31,8 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und 22,1 % der Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms ein Anstieg [OR (95 %-KI): 1,642 (1,13; 2,38); $p = 0,0090$]. Für alle weiteren Symptomskalen waren die Daten zwischen den Armen vergleichbar.

Auch bei Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 15 oder 20 Punkten zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.

Population 1b

Compliance (Population 1b und 2):

Die *Compliance*-Raten der Gesamtpopulation lag, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 60 %. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden (Ausnahme *Compliance*-Rate Ofatumumab in Woche 20: 54,0 %).

Gesamtpopulation

Mittelwertdifferenzen:

Für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 wurde bei Studienteilnehmern der Population 1b, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zu jenen, die Ofatumumab erhielten, kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten wurden für die Population 1b signifikante Unterschiede für die mediane Zeit bis zum Anstieg zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten eine kürzere Zeit bis zum Anstieg in den Symptomskalen *Appetitlosigkeit* [HR (95 %-KI): 1,688 (1,063; 2,679); $p = 0,0265$] und *Diarrhoe* [HR (95 %-KI): 1,768 (1,170; 2,671); $p = 0,0068$] als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms. Bei den Symptomskalen *Appetitlosigkeit* [OR (95 %-KI): 2,26 (1,37; 3,74); $p = 0,00$], *Diarrhoe* [OR (95 %-KI): 2,49 (1,57; 3,93); $p = 0,00$] und *Übelkeit und Erbrechen* [OR (95 %-KI): 1,87 (1,15; 3,04); $p = 0,01$; HR (95 %-KI): 1,464 (0,942; 2,276); $p = 0,0901$] zeigten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms häufiger einen Anstieg als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms.

Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden bei einer MCID von zehn Punkten vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

*Subpopulation doppelt refraktär**Mittelwertdifferenzen:*

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Teilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation zeigten in beiden Therapiearmen vergleichbare Zeiten bis zum Anstieg oder Senkung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.

Die Ergebnisse unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 15 oder 20 Punkten waren für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 vergleichbar.

Population 2*Mittelwertdifferenzen:*

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigte sich in der Subpopulation del17p für die Zeit bis zum Anstieg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für das Symptom *Fatigue*. Teilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten hier eine kürzere Zeit bis zum Anstieg als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 2,219 (1,106; 4,454); $p = 0,0249$]. Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms hatten zudem statistisch signifikant häufiger einen Anstieg (46,0 vs. 20,3 %) [OR (95 %-KI): 3,346 (1,526; 7,336); $p = 0,0026$]. Für die weiteren Symptomskalen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen dokumentiert.

Auch bei Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 15 oder 20 Punkten zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die del17-Population.

EQ-5D-5L**Population 1a***Compliance:*

In der Studie CLL3001 betrug die *Compliance*-Rate für den EQ-5D-5L-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den *Utility Score* und die visuelle Analogskala wurde in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Die Ergebnisse sind zwischen den Behandlungsarmen homogen.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Studie CLL3001 sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala und des *Utility Scores* für eine MCID von sieben, acht und zwölf Punkten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Population 1b*Compliance:*

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis Woche 36 keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden, mit Ausnahme der Woche vier (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 59,2 %) und Woche 20 (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 53,4 %).

Gesamtpopulation

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den *Utility Score* und die visuelle Analogskala wurde in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Die Ergebnisse sind zwischen den Behandlungsarmen homogen.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Gesamtpopulation wurde für den Fragebogen EQ-5D-5L bezogen auf die visuelle Analogskala ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Interventions-Gruppe beobachtet. Bei einer MCID von sieben Punkten zeigten 53,8 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Vergleich zu 41,3 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung. [OR (95 %-KI): 1,656 (1,110; 2,471); $p = 0,0134$; HR (95 %-KI): 1,196 (0,860; 1,663); $p = 0,2866$].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Gesamtpopulation in der visuellen Analogskala bei einer MCID von acht Punkten. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung (52,3 vs. 39,8 %) [OR (95 %-KI): 1,659 (1,111; 2,478); $p = 0,0133$; HR (95 %-KI): 1,222 (0,876; 1,704); $p = 0,2376$].

Bei einer MCID von zwölf Punkten wurde für die visuelle Analogskala bei 40,5 % der Studienteilnehmer der Gesamtpopulation, die mit Ibrutinib behandelt wurden eine Verbesserung dokumentiert. In der Kontroll-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei 26,0 % der Studienteilnehmer [OR (95 %-KI): 1,936 (1,261; 2,972); $p = 0,0025$; HR (95 %-KI): 1,426 (0,978; 2,079); $p = 0,065$].

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei der Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer zeigte sich für den *Utility Score* bei einer MCID von sieben Punkten ein Wert zugunsten der Kontroll-Gruppe. Teilnehmer des Ofatumumab-Arms erreichten statistisch signifikant schneller eine Verbesserung des *Utility Scores* [HR (95 %-KI): 0,311 (0,119; 0,816); $p = 0,0177$]. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich auch bei der Verschlechterung des *Utility Scores*. Bei 47,1 % der Teilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden, wurde eine Verschlechterung dokumentiert, während sich der *Utility Score* im Kontroll-Arm bei 20,0 % der Teilnehmer verschlechterte. Diese Differenz war statistisch signifikant.

Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms erreichten bei einer MCID von acht Punkten statistisch signifikant schneller eine Verbesserung des *Utility Scores* als jene, die mit Ibrutinib behandelt wurden.

Population 2

Compliance-Raten:

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance-Rate* der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis Woche 36 keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden, mit Ausnahme der Woche vier (Ofatumumab: *Compliance-Rate* 59,2 %) und Woche 20 (Ofatumumab: *Compliance-Rate* 53,4 %).

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für den Fragebogen EQ-5D-5L wurde bezogen auf die visuelle Analogskala mit einer MCID von zwölf Punkten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib beobachtet. 47,6 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten im Vergleich zu 26,6 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung der visuellen Analogskala [OR (95 %-KI): 2,513 (1,195; 5,284); $p = 0,0151$; HR (95 %-KI): 1,592 (0,82; 3,092); $p = 0,1698$].

Hämatologische Verbesserung**Population 1a**

In der Studie CLL3001 wiesen die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms seltener eine Zytopenie zur *Baseline* auf als Teilnehmer des Placebo-Arms. Hierbei hatten die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms seltener geringe Hämoglobinwerte (27,7 % vs. 32,9 %) und seltener eine Thrombozytopenie (26,0 % vs. 29,8 %) als Teilnehmer des Placebo-Arms.

Eine anhaltende hämatologische Verbesserung bei Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* trat im Studienverlauf häufiger bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms auf (61,3 vs. 56,89 %). Des Weiteren zeigten 48,0 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine anhaltende Verbesserung der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu 45,3 % der Studienteilnehmer, die BR + Placebo erhielten.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigten Teilnehmer des BR + Placebo-Arms häufiger eine Verbesserung des Hämoglobinwerts und der Thrombozytenzahlen als Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Population 1b

In der Studie PCYC-1112-CA wurde zwischen den Behandlungsgruppen war die Gabe Transfusionen von Blutprodukten und hämatopoietischer Wachstumsfaktoren vergleichbar.

Im Ibrutinib-Arm kam es bei Studienteilnehmern, die zur *Baseline* eine Zytopenie aufwiesen insgesamt statistisch signifikant häufiger zu einer anhaltenden Verbesserung der ANC-Werte ($p = 0,0047$) und der Thrombozyten-Werte ($p < 0,0001$). Auch die Hämoglobin-Werte der Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe mit Zytopenie zur *Baseline* verbesserten sich anhaltend (69,4 % vs. 43,1 %, $p < 0,0001$).

Diese Ergebnisse werden bei Betrachtung der Gesamtpopulation als Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Population 2

Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA mit einer 17p-Deletion wiesen statistisch signifikant häufiger und früher eine anhaltende hämatologische Verbesserung auf, wenn sie Ibrutinib erhielten, als wenn sie Ofatumumab erhalten hatten [OR (95 %-KI): 7,829 (3,432; 17,861); $p < 0,0001$; HR (95 %-KI): 4,812 (2,428; 9,5399); $p < 0,0001$]. Auch eine anhaltende Verbesserung der ANC-Werte, der Hämoglobin-Werte sowie der Thrombozyten-Werte trat bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie statistisch signifikant häufiger und früher auf als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms. Bei Studienteilnehmern der del17p-Population, die eine Zytopenie zur *Baseline* aufwiesen unterschied sich die Häufigkeit der Transfusionsgabe nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität***FACIT-Fatigue*****Population 1a***Compliance:*

In der Studie CLL3001 betrug die *Compliance*-Rate für den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, mit Ausnahme von Zyklus 19 (BR + Placebo: *Compliance*-Rate 89,5 %) bis zum Zyklus 22 durchgehend in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Es waren keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum zehnten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 40 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des FACIT-*Fatigue*-Fragebogens von 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen war in der Studie CLL3001 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Die Ergebnisse des FACIT-*Fatigue* für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Population 1b*Compliance*

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis Woche 24 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 16 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden, mit Ausnahme der Woche vier (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 59,7 %).

Gesamtpopulation

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von drei Punkten zeigten in der Gesamtpopulation Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung des FACIT-*Fatigue* als jene des Ofatumumab-Arms (56,4 vs. 42,3 %) [OR (95 %-KI): 1,762 (1,180; 2,630); $p = 0,0056$; HR (95 %-KI): 1,253 (0,902; 1,742); $p = 0,1786$].

Die Ergebnisse mit einer MCID von vier Punkten waren mit den oben beschriebenen Ergebnissen der MCID von drei Punkten vergleichbar. Unter Berücksichtigung einer MCID von sechs Punkten wurden zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare Werte dokumentiert. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen war für die doppelt refraktäre Population zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Subpopulation der doppelt refraktären Patienten hatten Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe statistisch häufiger eine Verschlechterung des FACIT-*Fatigue* um drei Punkte. Bei 55,9 % der Teilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden, verschlechterten sich die Werte. In der Kontroll-Gruppe wurde dies bei 24,0 % der Teilnehmer dokumentiert [OR (95 %-KI): 4,011 (1,282; 12,58); $p = 0,0170$; HR (95 %-KI): 1,339 (0,487; 3,677); $p = 0,5714$]. Die Ergebnisse mit einer MCID von vier und sechs Punkten waren mit denen von drei Punkten vergleichbar.

Population 2*Compliance*

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis Woche 24 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 16 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden, mit Ausnahme der Woche vier (Ofatumumab: *Compliance*-Rate 59,7 %).

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen war für die doppelt refraktäre Population zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Unter Berücksichtigung einer MCID von vier Punkten zeigten statistisch signifikant mehr Teilnehmer des Ibrutinib-Arms eine Verbesserung des FACIT-*Fatigue* (55,6 %), als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms (37,5 %) [OR (95 %-KI): 2,083 (1,025; 4,234); $p = 0,0425$; HR (95 %-KI): 1,005 (0,551; 1,836); $p = 0,9859$].

Bei einer MCID mit drei und sechs Punkten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen berichtet.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen**Population 1a***Compliance:*

In der Studie CLL3001 betrug die *Compliance*-Rate, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 80 % in beiden Armen. Es waren keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote von über 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

In der Studie CLL3001 war die Lebensqualität zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Bezogen auf den EORTC-QLQ-C30 wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand noch für sämtliche Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Interventions-Gruppe und der Kontroll-Gruppe dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn, 15 und 20 Punkten zeigten sich in der Studie CLL3001 weder bei der Verbesserung noch bei der Verschlechterung der Lebensqualität signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, hinsichtlich der Dauer bis zum Erreichen und der Anzahl der Teilnehmer mit einer klinisch relevanten Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Population 1b*Compliance:*

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend über 60 % in beiden Armen. Es waren bis Woche 36 keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Armen eine Rücklaufquote von über 60 % beobachtet werden (Ausnahme *Compliance*-Rate Ofatumumab zur Woche 20: 54,0 %).

Gesamtpopulation

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für den allgemeinen Gesundheitszustand und für alle Funktionsskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigten in der Gesamtpopulation Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger eine Verschlechterung der *Rollenfunktion* (25,0 vs. 41,5 %) [OR (95 %-KI): 2,131 (1,385; 3,279); $p = 0,0006$]. Bei Studienteilnehmern des Interventions-Arms trat die Verschlechterung statistisch signifikant schneller ein als bei jenen der Kontroll-Gruppe [HR (95 %-KI): 1,518 (1,042; 2,211); $p = 0,0298$].

Für die Verbesserung der *kognitiven Funktion* wurde ein Vorteil zugunsten von Ibrutinib berichtet (31,8 % vs. 19,4 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 1,938 (1,217; 3,086); $p = 0,0053$]. Bei Studienteilnehmern des Kontroll-Arms wurde statistisch signifikant schneller eine Verschlechterung dokumentiert als bei denjenigen, die mit Ibrutinib behandelt wurden. [HR (95 %-KI): 0,655 (0,457; 0,939); $p = 0,0212$].

Bezogen auf die Häufigkeit zeigte sich für die Skala *soziale Funktion* bei der Verschlechterung ein vergleichbares Ergebnis wie bei der Skala *kognitive Funktion*. Allerdings konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden [HR (95 %-KI): 1,148 (0,775; 1,701); $p = 0,4901$].

Die Ergebnisse der weiteren Skalen waren sowohl für die Verbesserung als auch für die Verschlechterung zwischen den Behandlungsgruppen und der Anzahl an Studienteilnehmern vergleichbar.

Bei der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung einer MCID von 20 Punkten wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der *Rollenfunktion* in beiden Studienarmen nicht erreicht und wies keinen signifikanten Unterschied auf.

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lag zwischen den Behandlungsarmen ein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für die Studienpopulation der doppelt refraktären Teilnehmer wurde bei einer MCID von zehn in der *Rollenfunktion* ein statistisch signifikanter Vorteil für Ofatumumab beobachtet. 50,0 % des Interventions-Arms hatten eine Verschlechterung der *Rollenfunktion*, während dies bei 24,0 % der Teilnehmer der Kontroll-Gruppe dokumentiert wurde [OR (95 %-KI): 3,167 (1,015; 9,879); $p = 0,0471$; HR (95 %-KI): 1,139 (0,416; 3,116); $p = 0,7995$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subpopulation der doppelt refraktären Teilnehmer vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Bei doppelt refraktären Studienteilnehmern der Interventions-Gruppe wurde eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verbesserung des *emotionalen Empfindens* bei einer MCID von 20 Punkten beobachtet als bei jenen der Interventionsgruppe [HR (95 %-KI): 0,224 (0,059; 0,849); $p = 0,0278$].

Population 2

Compliance:

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend über 60 % in beiden Armen. Es waren bis Woche 36 keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Armen eine Rücklaufquote von über 60 % beobachtet werden (Ausnahme *Compliance*-Rate Ofatumumab zur Woche 20: 54,0 %).

Mittelwertdifferenzen:

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lag zwischen den Behandlungsarmen ein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für die Skala *Rollenfunktion* zeigten in der del17p-Subpopulation bei einer MCID von zehn Punkten 38,1 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 15,6 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verschlechterung [OR (95 %-KI): 3,323 (1,428; 7,735); $p = 0,0053$]. Die Differenz war zuungunsten von Ibrutinib statistisch signifikant. Bei Studienteilnehmern der Interventions-Gruppe wurde im Vergleich zu jenen der Kontroll-Gruppe schneller eine Verschlechterung beobachtet [HR (95 %-KI): 2,23 (1,036; 4,80); $p = 0,0404$].

Des Weiteren wurde für die Verbesserung der Skala *kognitive Funktion* ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention dokumentiert [OR (95 %-KI): 2,409 (1,046; 5,549); $p = 0,0389$; HR (95 %-KI): 1,584 (0,731; 3,430); $p = 0,2436$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Unter Berücksichtigung einer MCID von 20 Punkten wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib für die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands dokumentiert [OR (95 %-KI): 2,250 (1,058; 4,784); $p = 0,0351$; HR (95 %-KI): 1,431 (0,737; 2,782); $p = 0,2901$]. Für die anderen Skalen wurden für eine MCID von 20 Punkten vergleichbare Werte dokumentiert.

EORTC-QLQ CLL 16**Population 1a**

Mittelwertdifferenzen:

Es werden Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen im Vergleich zur *Baseline* für den Zyklus acht (Woche 32) sowie für den Zyklus 28 (Woche 112) berichtet.

Für den Großteil der Items des CLL16-Fragebogens konnte kein Unterschied in der Veränderung zur *Baseline* zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Lediglich für das Auftreten von Hämatomen wurde eine klinisch relevante Veränderung berichtet. Hierbei zeigte sich für den BR + Ibrutinib-Arm eine mittlere Veränderung um 0,2 Punkte, während im BR + Placebo-Arm eine mittlere Veränderung um -0,2 Punkte berichtet wurde, was einer mittleren Differenz der Veränderung zur *Baseline* um 0,4 Punkte entspricht [(95 %-KI: 0,2; 0,5); $p < 0,0001$, *Hedges' g*: 0,576 (95 %-KI: 0,380; 0,771)].

Population 1b und Population 2

In der Studie PCYC-1112-CA wurden keine Daten anhand des EORTC QLQ-CLL16 erhoben.

Nebenwirkungen

Population 1a

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (96,9 vs. 97,2 %). Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als jene, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 1,419 (1,021; 1,971); $p = 0,037$; HR (95 %-KI): 1,173 (0,925; 1,487); $p = 0,1883$].

Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 , ein zum Therapieabbruch oder Tod führendes Ereignis zu erleiden sowie der Zeitpunkt zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse unterschieden sich zwischen den Armen nicht signifikant.

Die Nebenwirkungen *Neutropenie*, *Thrombozytopenie*, *febrile Neutropenie*, *Pneumonie* und *verringerte Neutrophilenzahl* mit einem CTC-Grad ≥ 3 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsarmen. Das Risiko das unerwünschte Ereignis *Anämie* mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war im BR + Placebo-Arm (8,0 %) höher als im BR + Ibrutinib-Arm (3,5 %) [OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); $p = 0,0$; HR (95 %-KI): 0,426; (0,203; 0,895); $p = 0,0243$]. Das Auftreten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse *febrile Neutropenie* (9,4 vs. 7,7 %) und *Pneumonie* (7,0 vs. 7,3 %) war zwischen den beiden Armen vergleichbar.

Population 1b

Gesamtpopulation

Bei der Gesamtpopulation trat in beiden Armen nahezu bei jedem Teilnehmer ein unerwünschtes Ereignis auf (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gegenüber Ofatumumab zugeordneten Teilnehmern (41,5 vs. 30,4 %) [OR (95 %-KI): 1,629 (1,071; 2,479); $p = 0,0227$; HR (95 %-KI): 1,090 (0,775; 1,534); $p = 0,6190$]. Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis, ein zum Therapieabbruch oder Tod führte sowie jegliches unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 , die bei mindestens fünf Prozent der Gesamt- oder Subpopulation aufgetreten ist, waren *Neutropenie*, *Pneumonie*, *Thrombozytopenie* und *Anämie*. Die Ergebnisse zwischen den Armen waren vergleichbar. Das Auftreten schwerwiegender Pneumonien war zwischen den Gruppen vergleichbar (8,7 vs. 6,3 %).

Subpopulation doppelt refraktär

Bei nahezu jedem Teilnehmer in beiden Behandlungsgruppen trat ein unerwünschtes Ereignis auf (100 vs. 95,8 %). Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (52,9 vs. 41,7 %). Das Risiko ein zum Therapieabbruch oder Tod führendes sowie ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Bei der Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 5 %) ausgewählten unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Grad ≥ 3 traten die Ereignisse *Neutropenie* (23,5 vs. 12,5 %) und *Pneumonie* (17,6 vs. 4,2 %) in der Ibrutinib-Gruppe häufiger auf als in der Ofatumumab-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Armen waren nicht signifikant. Die Häufigkeiten für *Thrombozytopenie* und *Anämie* zwischen den Gruppen ausgeglichen.

Population 2

Bei nahezu jedem Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion wurde ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (100 vs. 96,8 %). Das Risiko ein zum Tod oder Therapieabbruch führendes unerwünschtes Ereignis, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie eine Nebenwirkung mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsarmen für Teilnehmer mit einer 17p-Deletion nicht signifikant unterschiedlich.

Das unerwünschte Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 , welches am häufigsten auftrat, war *Neutropenie* (12,7 vs. 16,1 %). Zwischen der Ibrutinib- und Ofatumumab-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der *Neutropenie*, *Pneumonie*, *Thrombozytopenie* und *Anämie*. Das Auftreten schwerwiegender *Pneumonien* unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (7,9 vs. 6,5 %).

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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-231: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCYC-1112-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Ofatumumab
PCI-32765CLL3001	nein	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib + Bendamustin/ Rituximab b) Placebo + Bendamustin/ Rituximab
PCI-32765CLL3002	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Rituximab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 03.11.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-232: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCI-32765CLL3001	Intervention entspricht nicht der zum Einschluss notwendigen Intervention Ofatumumab als Brückenkomparator.
PCI-32765CLL3002	Intervention entspricht nicht der zum Einschluss notwendigen Intervention Ofatumumab als Brückenkomparator.

4.3.2.1.1.2 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.

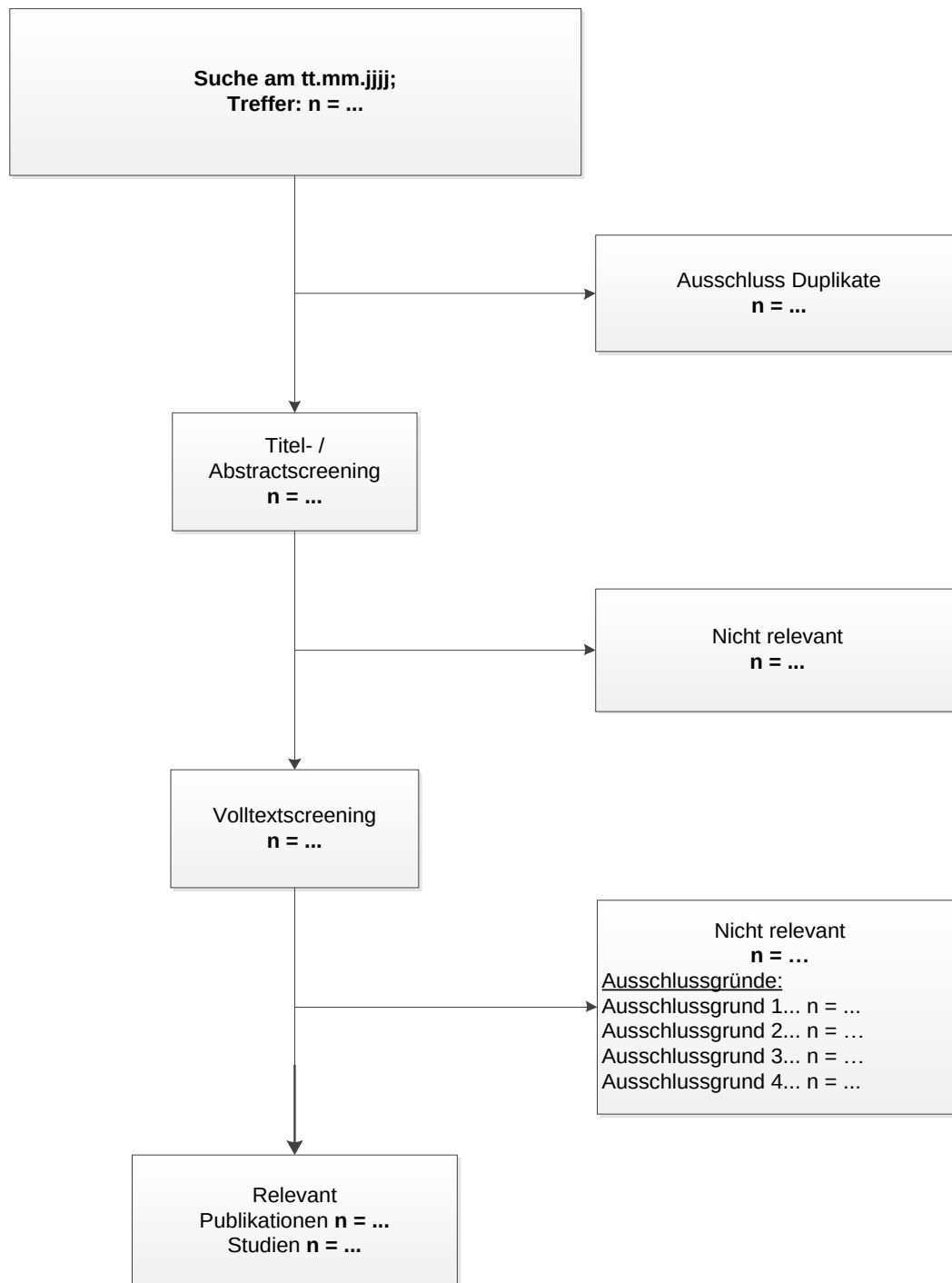


Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

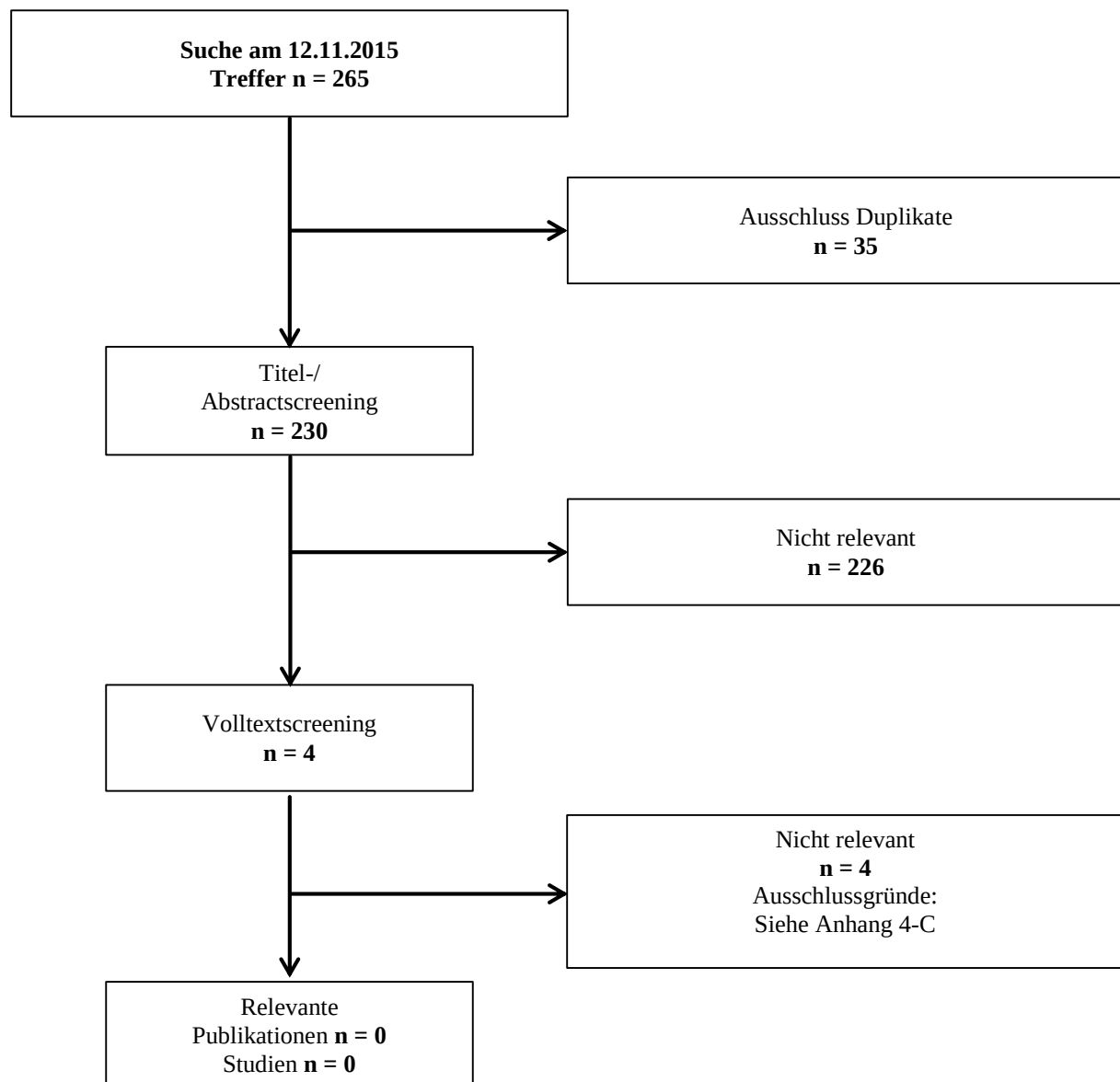
Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Ofatumumab

Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Brückenkomparator Ofatumumab (Population 1a).

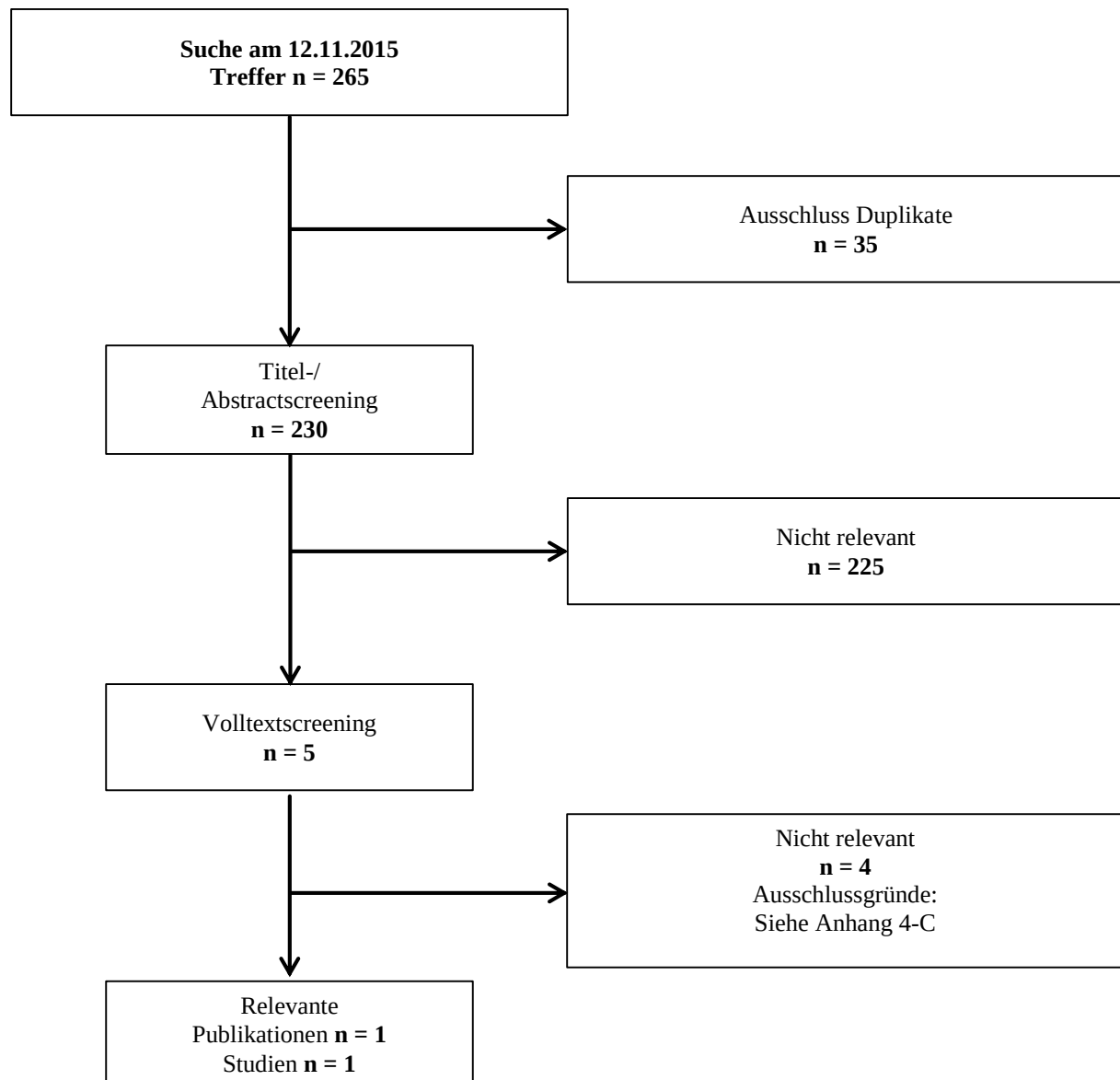


Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Brückenkomparator Ofatumumab (Population 1b).

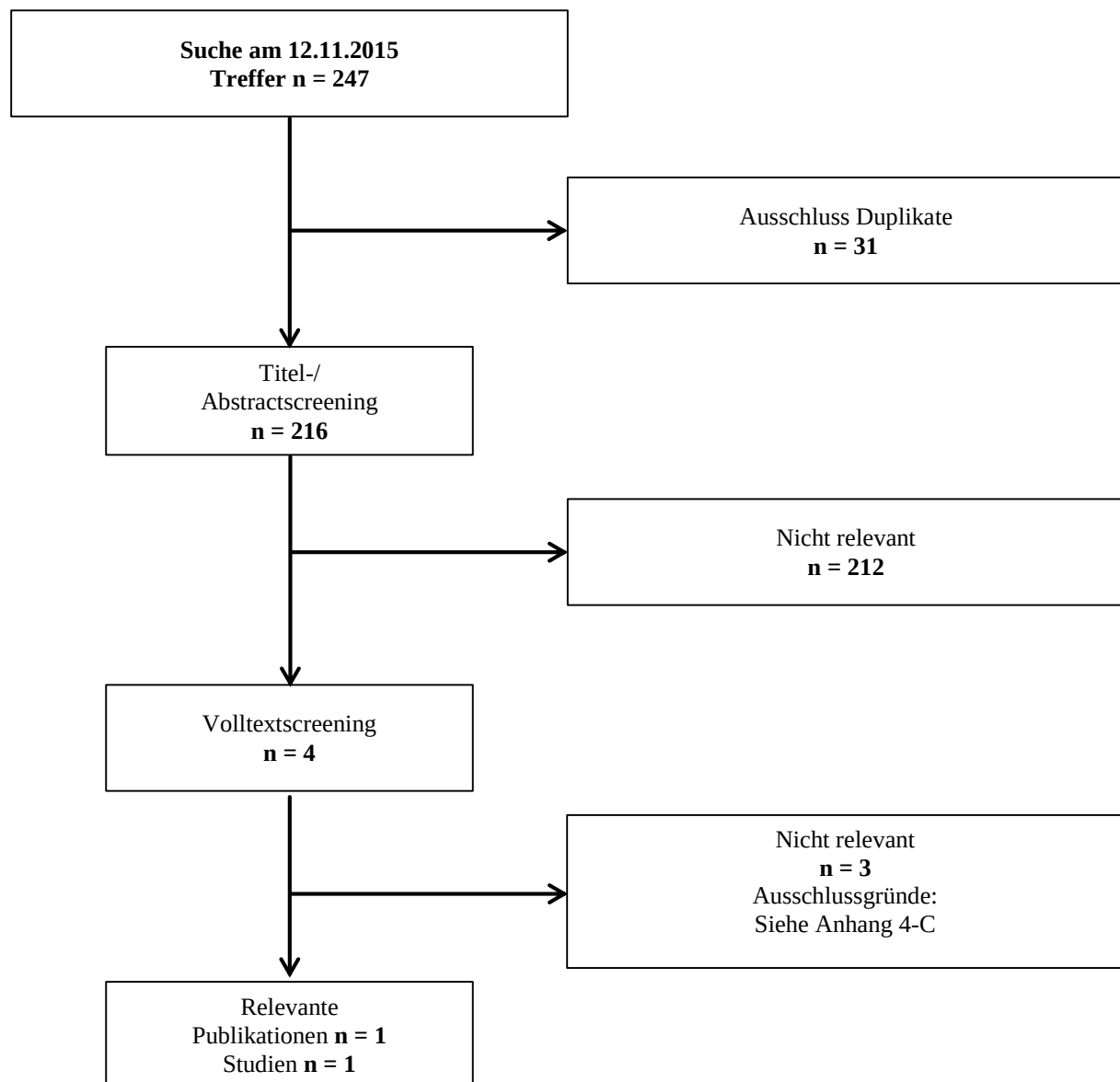
Suche nach RCT mit dem Brückenkompator Bendamustin und Rituximab

Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Brückenkompator Bendamustin + Rituximab (Population 1a)

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-11) 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 4-233: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers enthal- ten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abgebrochen/ laufend)
PCYC- 1112-CA	clinicaltrials.gov : NCT01578707 [51] ICTRP : NCT01578707[52] clinicaltrialsregister.eu : EudraCTR2012-000694-23 [53]	nein	ja	abgeschlossen
OMB 114242	clinicaltrials.gov : NCT01313689 [46] ICTRP : EudraCT 2010-023066-52 [119] clinicaltrials.eu : EudraCT 2010-023066-52 [120] PharmNetBund : EudraCT 2010-023066-52 [121]	nein	ja	laufend
GS-1101 ^b	ICTRP : NCT01659021 [49] clinicaltrials.gov : NCT01659021[122] clinicaltrialsregister.eu : EudraCT2012-001236-65 [123]	nein	ja	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers enthal- ten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 03.11.2015

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für Indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-234: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, Zulassungsstudie						
PCYC-1112-CA	ja	ja	nein	ja [38]	clinicaltrials.gov: NCT01578707 [51] ICTRP: NCT01578707 [52] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-000694-23 [53]	ja [58]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
OMB 114242	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov: NCT01313689 [46] ICTRP: EudraCT 2010-023066-52 [119] clinicaltrials.eu: EudraCT 2010-023066-52 [120] PharmNetBund: EudraCT 2010-023066-52 [121]	ja [124]
GS-1101 ^d	nein	nein	ja	nein	ICTRP: NCT01659021[49] clinicaltrials.gov: NCT01659021 [122] clinicaltrials.register: EudraCT2012-001236-65 [123]	ja [125]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-235: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PCYC-1112-CA	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidivierender oder refraktärer CLL/SLL, die mind. eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind, ECOG PS ≤ 1	Ibrutinib (n = 195) Ofatumumab (n = 196)	Screening-Phase, Behandlungsphase, Follow up-Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten)	67 Studienzentren in Australien (5), Frankreich (9), Italien (5), Irland (3), Österreich (5), Polen (2), Spanien (6), USA (20) und dem Vereinigtes Königreich (12) 06/2012-11/2013 Cut off der erhobenen Daten: 06.11.2013; Vollständiger Extraktion der Datenbank: 18.12.2013 Späterer Datenschnitt: 18 Monate	<u>primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben; <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, FACIT-Fatigue, Nebenwirkungen <u>explorative Endpunkte:</u> krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OMB 114242	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Fludarabin-refraktärer CLL/SLL, die mind. zwei Vortherapien erhalten haben und eine Lymphadenopathie mit einer Tumormasse von > 5 cm in mind. einem Lymphknoten aufweisen, ECOG PS 0-2	Ofatumumab (n = 79) Patientenindividuelle Therapie ^a (n = 43)	<i>Screening</i> -Phase, Behandlungsphase, <i>Follow up</i> -Phase Behandlungsphase faktoriell: Teilnehmer erhielten nach Randomisierung bis zu 24 Wochen Ofatumumab bzw. patientenindivid. Therapie. Anschließend erneute Randomisierung für Teilnehmer des Ofatumumab Arms ohne PD. Teilnehmer erhielten entweder weiterhin Ofatumumab oder keine weitere Behandlung. Patienten des Kontroll-Arms, hatten die Möglichkeit bei PD eine Ofatumumab-Salvage-Therapie zu erhalten. <i>Survival Follow-up</i> bei PD während der Studiendauer. Follow-up bis Studienaustritt oder Studienende (60 Monate).	Studienbeginn: April 2011 Geschätztes Studienende: März 2018 Primärer Datenschnitt: März 2014 Studienzentren: UK, Ukraine, Schweden, Slowakei, Polen, Italien, Israel, Irland, Ungarn, Russland, Singapur, Deutschland, Frankreich, Tschechien, Bulgarien, Belgien, Österreich	<u>primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben; <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Nebenwirkungen, EORTC QLQ-CLL 16 (Fatigue, <i>Treatment Side Effects</i> , <i>Disease Effects</i>), HCQ, Zeit bis zur nächsten Behandlung

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GS-1101 ^b	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidivierter CLL, die eine messbare Lymphadenopathie aufweisen, eine Behandlung von CLL benötigen, eine CLL Progression innerhalb der letzten 24 Monate nach der letzten Therapie hatten und nicht refraktär gegenüber Ofatumumab sind und als Vortherapie ≥ 2 Zyklen Purinanaloga oder Bendamustin erhalten haben, Karnofsky Score ≥ 60	Idelalisib + Ofatumumab (n = 174) Ofatumumab (n = 87)	<i>Screening</i> -Phase, Behandlungsphase, <i>Follow up</i> -Phase Behandlungsphase faktoriell bzw. ereignisgesteuert: Teilnehmer erhielten nach Randomisierung bis zu 24 Wochen Ofatumumab. Nach den 24 Wochen wurde die Behandlung mit Idelalisib bis Krankheitsprogression oder Tod fortgeführt; <i>Follow-up</i> bis zu vier Jahre	Studienbeginn: Dezember 2012 Geschätztes Studienende: November 2016 Vorläufige Datenerhebung des primären Endpunktes: Januar 2015 Studienzentren (82): US (22), Australien (11), Belgien (4), Kanada (8), Dänemark (2), Frankreich (7), Irland (2), Polen (6), Spanien (6), Schweden (3), UK (11)	<u>primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben; <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Lymphadenopathie-Ansprechrates, Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit del(17p)/TP53 Mutation, komplette Ansprechrates
a: Patientenindividuelle Therapie beinhaltet für CLL zugelassene Wirkstoffe sowie etablierte Standardtherapeutika für CLL. b: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt CR: <i>Complete Response</i> ; k. A.: Keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-236: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PCYC-1112-CA	Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd (3 Kapseln à 140 mg)	Ofatumumab (i. v.): 12 Dosen über 24 Wo. • Wo. 1: 300 mg als Initialdosis • Wo. 2-8: 2.000 mg einmal wöchentlich • Wo. 12, 16, 20 und 24: 2.000 mg alle vier Wo.	Screening-Phase ≤ 28 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation Begleitbehandlung: • Gabe von Antiemetika, Standard-Medikation zur unterstützenden Behandlung und Anwendung von Wachstumsfaktoren (Filgrastim und Pegfilgratim) war erlaubt Follow up: • Post-Behandlung: Zeitraum von Beendigung der Therapie bis Krankheitsprogression • Post-Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, <i>Lost to Follow up</i>, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
OMB 114242	Ofatumumab (i. v.): Erste Phase (24 Wochen) • Wo. 1: 300 mg als Initialdosis • Wo. 2-8: 2.000 mg einmal wöchentlich • Wo. 12, 16, 20 und 24: 2.000 mg alle vier Wo. Zweite Phase (24 Wochen): • 2.000 mg alle vier Wo. (bis zu 24 Wochen) oder • Keine weitere Behandlung	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (bis zu 6 Monate) • Für CLL zugelassene Wirkstoffe (unter Ausschluss von Ofatumumab) • Etablierte Standardbehandlung für CLL	Follow-up: • Alle 8 Wochen von Woche 28-48 • Alle 3 Monate bis Monat 60

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
GS-1101 ^a	Idelalisib (p. o.): Zweimal täglich 150 mg Ofatumumab (i. v.): 12 Dosen über 24 Wochen • Wo. 1: 300 mg • Wo. 2-8: 1.000 mg • Wo. 12, 16, 20 und 24: 1.000 mg	Ofatumumab (i. v.): 12 Dosen über 24 Wochen • Wo. 1: 300 mg • Wo. 2-8: 2.000 mg • Wo. 12, 16, 20 und 24: 2.000 mg	Langzeit-Follow up für Gesamtüberleben: • Post-Behandlung: Zeitraum von Beendigung der Therapie
a: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt i. v.: intravenös; p. o.: <i>Per os</i> (oral); qd: <i>Quaque die</i> (jeden Tag); Wo.: Woche			

Tabelle 4-237: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromo- somen- anomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Ibrutinib Gesamt- popu- lation	195	67,0 (30,0- 86,0)	66/129 (33,8/ 66,2)	asiatisch: 3 (1,5) schwarz/ afro-ame- rikanisch: 8 (4,1) weiß: 174 (89,2) multipel: 1 (0,5) keine Ant- wort: 9 (4,6)	Median: 92,3 Spanne: 4,9-329,4	CLL: 185 (94,9) SLL: 10 (5,1)	0: 5 (2,6) I: 51 (26,2) II: 30 (15,4) III: 23 (11,8) IV: 86 (44,1)	0: 79 (40,5) 1: 116 (59,5)	< 5 cm: 71 (36,4) ≥ 5 cm: 124 (63,6) fehlend: 0	<u>del11q</u> ^b : ja: 63 (32,3) nein: 127 (65,1) nicht berichtet: 5 (2,6) <u>del17p</u> ^c : ja: 63 (32,3) nein: 132 (67,7)	Zytopenie gesamt: 124 (63,6) ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 41 (21,0) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 89 (45,6) Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 74 (37,9)

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromo- somen- anomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Ibrutinib Refrak- täre Pop- ulation, mind. zwei Vorthera- pien und <i>Bulky Disease</i>	48	64,0 (43,0- 84,0)	16/32 (33,3/66, 7)	asiatisch: 1 (2,1) schwarz/ afro-ame- rikanisch: 3 (6,3) weiß: 42 (87,5) multipel: 1 (2,1) keine Ant- wort: 1 (2,1)	Median: 91,0 Spanne: 12-293	CLL: 46 (95,8) SLL: 2 (4,2)	0: 0 (0) I: 14 (29,2) II: 10 (20,8) III: 2 (4,2) IV: 22 (45,8)	0: 24 (50,0) 1: 24 (50,0)	< 5 cm: 0 (0) ≥ 5 cm: 48 (100,0) fehlend: 0	<u>del11q^b</u> : ja: 18 (37,5) nein: 30 (62,5) nicht berichtet: 0 <u>del17p^c</u> : ja: 13 (27,1) nein: 35 (72,9)	Zytopenie gesamt: 30 (62,5) ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 16 (33,3) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 18 (37,5) Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 18 (37,5)
PCYC-1112-CA Ibrutinib Refra- ktäre- Popula- tion	87	66,0 (41,0- 84,0)	32/55 (36,8/63, 2)	asiatisch: 1 (1,1) schwarz/ afro-ame- rikanisch: 5 (5,7) weiß: 74 (85,1) multipel: 1 (1,1) keine Ant- wort: 6 (6,9)	Median: 79,0 Spanne: 5- 316	CLL: 83 (95,4) SLL: 4 (4,6)	0: 1 (1,1) I: 27 (31,0) II: 17 (19,5) III: 3 (3,4) IV: 39 (44,8)	0: 42 (48,3) 1: 45 (51,7)	< 5 cm: 32 (36,8) ≥ 5 cm: 55 (63,2) fehlend: 0	<u>del11q^b</u> : ja: 26 (29,9) nein: 61 (70,1) nicht berichtet: 0 <u>del17p^c</u> : ja: 26 (29,9) nein: 61 (70,1)	Zytopenie gesamt: 55 (63,2) ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 24 (27,6) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 37 (47,5) Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 33 (37,9)

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromo- somen- anomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Ofatumumab Gesamt- popu- lation	196	67,0 (37,9- 88,0)	59/137 (30,1/ 69,9)	asiatisch: 2 (1,0) schwarz/ afroameri- kanisch: 9 (4,6) weiß: 177 (90,3) multipel: 0 (0) keine Ant- wort: 8 (4,1)	Median: 90,7 Spanne: 6,4-345,8	CLL: 188 (95,9) SLL: 8 (4,1)	0: 2 (1,0) I: 42 (21,4) II: 39 (19,9) III: 35 (17,9) IV: 78 (39,8)	0: 80 (40,8) 1: 116 (59,2)	< 5 cm: 92 (46,9) ≥ 5 cm: 101 (51,5) fehlend: 3 (1,5)	<u>del11q</u> ^b : ja: 59 (30,1) nein: 132 (67,3) nicht berichtet: 5 (2,6) <u>del17p</u> ^c : ja: 64 (32,7) nein: 132 (67,3)	Zytopenie gesamt: 123 (62,8) ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 38 (19,4) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 86 (43,9) Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 64 (32,7)
PCYC-1112-CA Ofatumumab Refrak- täre Pop- ulation, mind. zwei Vorthera- pien und <i>Bulky Disease</i>	44	63 (37- 83)	12/32 (27,3/72, 7)	asiatisch: 0 (0) schwarz/ afro-ame- rikanisch: 3 (6,8) weiß: 38 (86,4) multipel: 0 (0) keine Ant- wort: 3 (6,8)	Median: 95 Spanne: 9- 292	CLL: 42 (95,5) SLL: 2 (4,5)	0: 0 I: 11 (25,0) II: 4 (9,1) III: 8 (18,2) IV: 21 (47,7)	0: 1:	< 5 cm: 0 (0) ≥ 5 cm: 44 (100) fehlend: 0	<u>del11q</u> ^b : ja: 13 (29,5) nein: 31 (70,5) nicht berichtet: 0 <u>del17p</u> ^c : ja: 13 (29,5) nein: 31 (70,5)	Zytopenie gesamt: 35 (79,5) ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 11 (25,0) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 27 (61,4) Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 18 (40,9)

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromo- somen- anomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Ofa- tumumab Refrak- täre Pop- ulation	88	65 (37-83)	23/65 (26,1/73,9)	asiatisch: 1 (1,1)	Median: 90	CLL: 83 (94,3)	0: 1 (1,1)	0: 38 (43,2)	< 5 cm: 35 (39,8)	<u>del11q^b</u> : ja:27 (30,7)	Zytopenie gesamt: 62 (70,5)
				schwarz/ afro-ame- rikanisch: 4 (4,5)	Spanne: 9-346	SLL: 5 (5,7)	I: 19 (21,6)	1: 50 (56,8)	≥ 5 cm: 53 (60,2)	nein: 61 (69,3)	ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 18 (20,5)
				weiß: 76 (86,4)		II: 12 (16,3)	fehlend: 0	nicht berichtet: 0	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 42 (47,7)		
				multipel: 0 (0)		III: 14 (15,9)	<u>del17p^c</u> : ja: 27 (30,7)	Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 38 (43,2)			
				keine Ant- wort: 7 (8,0)		IV: 42 (47,7)	nein: 61 (69,3)				
OMB 114242 Ofatumu- mab	79	61,5 (46-82)	24/55 (30 70)	weiß (kau- kasisch): 77 (97,5)	k. A.	k. A.	0: 0	> 5 cm: 79 (100)	<u>del11q^b</u> : ja: 21 (27)	k. A.	
				weiß (ara- bisch/ nordafrika- nisch): 1 (0,13)		I-II: 33 (42)		<u>del17p^c</u> : ja: 15 (19)			
					III-IV: 43 (54)		<u>keine Aberra- tionen detek- tiert</u> : 23 (29,1)				
				asiatisch: 1 (0,13)		Keine Anga- be: 3 (3,8)					

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagno- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromo- somen- anomalie n (%)	Zytopenie n (%)
OMB 114242 Pati- entenindi- viduelle Therapie	43	63,0 (40-76)	14/29 (33/67)	weiß (kau- kasisch): 43 (100) weiß (ara- bisch/ nordafrika- nisch): 0 asiatisch: 0	k. A.	k. A.	0: 0 I-II: 18 (41,9) III-IV: 24 (55,8) keine Anga- be: 1 (2,3)		> 5 cm: 43 (100)	<u>del11q</u> ^b : ja: 12 (28) <u>del17p</u> ^c : ja: 9 (21) <u>keine Aberra- tionen detek- tiert</u> : 14 (32,6)	k. A.
GS- 1101 ^e Idelalisib + Ofa- tumumab	174	68 (40- 85)	50/124 (28,7/ 71,3)	weiß: 149 (85,6) nicht weiß: 25 (14,4)	Median [Jahre]: 7,8 Spanne: 0,7-29,3	k. A.	II: k. A. (15) III: k. A. (14) IV: k. A. (53)	k. A.	≥ 5 cm: (50) ≥ 10 cm: (11)	del17p und/oder TP53: (40)	k. A.
GS- 1101 ^e Ofatumu- mab	87	67 (36- 84)	25/62 (28,7/ 71,3)	weiß: 71 (81,6) nicht weiß: 16 (18,4)	Median [Jahre]: 7,6 Spanne [Jahre]: 0,6-22,4	k. A.	I: k. A. (24) II: k. A. (12) IV: k. A. (45)	k. A.	≥ 5 cm: (55) ≥ 10 cm: (12)	del17p und/oder TP53: (38)	k. A.

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

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnose- stellung [Monate]	Histologie bei Diagn- se n (%)	Rai- Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse ^a n (%)	Chromo- somen- anomalie n (%)	Zytopenie n (%)
a: Basierend auf dem größten Durchmesser des betreffenden Lymphknoten bei <i>Screening</i> durch das IRC Assessment. b: Basierend auf der Laboruntersuchung vor Ort. c: Basierend auf der Laboruntersuchung vor Ort (IWRS-Assignment) d: Ibrutinib + BR (n = 256); Placebo + BR (n = 258) e: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin; k. A.: Keine Angaben Quelle: [38] Table 5, Table 6; [60]; [125]; [46]											

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

PCYC-1112-CA

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Patienten über 18 Jahre mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet waren. Studienteilnehmer mussten einen *ECOG Performance*-Status von 0 oder 1 aufweisen. Das Randomisierungsverhältnis der beiden Gruppen war 1:1. Die beiden Arme waren bezüglich der *Baseline*-Charakteristika im Allgemeinen gut ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag.

Intervention: Es wurden 420 mg (3 Kapseln à 140 mg) Ibrutinib oral einmal täglich gegeben.

Vergleichstherapie: Ofatumumab wurde als intravenöse Infusion in zwölf Dosen über 24 Wochen appliziert. In Woche 1 wurden 300 mg als Initialdosis einmal wöchentlich verabreicht und die Dosis in Woche 2 - 8 auf 2.000 mg einmal wöchentlich und anschließend alle vier Wochen bis Woche 24 erhöht.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis Krankheitsprogression fortgeführt und Ofatumumab entsprechend dem prädefinierten Behandlungsplan bis Woche 24 gegeben. Das Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder ein Beenden der Therapie im Ermessen des Prüfarztes konnte ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie rechtfertigen. Die Studienteilnehmer wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (*Lost to Follow up*, Widerruf des *Informed consent*).

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 06.11.2013 erhoben wurden. Die vollständige Extraktion der Datenbank war am 18.12.2013 abgeschlossen. Zum medianen Follow-up von 18 Monaten wurde ein weiterer Datenschnitt berechnet.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurde das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien, und die Lebensqualität anhand des FACIT-Fatigue-Fragebogens erhoben. Zudem wurden zur Untersuchung der Nebenwirkungen die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet. Als explorative Endpunkte wurden die Veränderung krankheitsbezogener Symptome und Veränderungen der Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30- und EQ-5D-5L-Fragebögen erhoben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in den USA, Europa und Australien 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 (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2). 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.

OMB114242

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Fludarabin-refraktärer CLL/SLL eingeschlossen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten und eine Lymphadenopathie mit einer Tumormasse von > 5 cm in mind. einem Lymphknoten aufweisen. Studienteilnehmer mussten einen ECOG *Performance Status* von 0, 1 oder 2 aufweisen. Die beiden Arme waren bezüglich der verfügbaren *Baseline*-Charakteristika gut ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag.

Intervention: In der ersten Studienphase wurde Ofatumumab als intravenöse Infusion in zwölf Dosen über 24 Wochen appliziert. In Woche 1 wurden einmalig 300 mg als Initialdosis verabreicht und die Dosis in Woche 2 - 8 auf 2.000 mg einmal wöchentlich erhöht. Ab Woche 9 bis Woche 24 wurde eine Dosis von 2.000 mg alle vier Wochen gegeben. Patienten, die nach der ersten Studienphase kein Fortschreiten der Krankheit aufwiesen, wurden erneut randomisiert und entweder weiterhin alle vier Wochen mit einer Dosis von 2.000 mg Ofatumumab für bis zu weitere 24 Wochen behandelt, oder erhielten keine weitere Therapie und wurden lediglich beobachtet.

Vergleichstherapie: Als patientenindividuelle Therapie standen mit Ausnahme von Ofatumumab sämtliche in der Indikation CLL zugelassenen Wirkstoffe, sowie die Standardtherapien für die Behandlung der CLL zur Auswahl. Die Wirkstoffe wurden nach Standardschemata verabreicht. Experimentelle Therapien sowie jegliche Veränderung der Standarddosen der angewendeten Therapien waren nicht erlaubt. Patienten mit einer fortschreitenden Erkrankung konnten eine Ofatumumab-Salvage-Therapie erhalten und wurden bis zum Verlassen der Studie oder bis zum Studienende nachbeobachtet.

Dauer der Studie: 60 Monate

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum November 2014 erhoben wurden. Voraussichtliches Ende der Studie ist März 2018.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben laut Auswertung eines *Independent Review Committees*. Als sekundäre Endpunkte wurde das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien, die Zeit bis zur Krankheitsprogression, die Zeit bis zur nächsten Krebstherapie, die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und die Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-CLL16 erhoben. Zur Erfassung des weiteren Gesundheitszustandes wurde zudem der Mean Health Change Questionnaire (HCQ) Score erhoben. Zudem wurden zur Untersuchung der Nebenwirkungen die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

GS-1101

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidivierter CLL eingeschlossen, die eine messbare Lymphadenopathie aufweisen, eine Behandlung von CLL benötigen, eine CLL-Progression innerhalb der letzten 24 Monate nach der letzten Therapie hatten, nicht refraktär gegenüber Ofatumumab sind und als Vortherapie zwei oder mehr Zyklen Purinanaloga oder Bendamustin erhalten haben. Studienteilnehmer mussten einen Karnofsky Score von 60 oder mehr haben. Die beiden Arme waren bezüglich der verfügbaren *Baseline*-Charakteristika gut

Intervention: Es wurden 150 mg Idelalisib oral zweimal täglich gegeben. Die intravenöse Infusion der ersten Dosis Ofatumumab erfolgte 30 bis 60 Minuten nach der Idelalisib-Dosis. Ofatumumab wurde in zwölf Dosen über 24 Wochen verabreicht. Die Initialdosis in Woche 1 betrug 300 mg. In den Wochen 2 bis 8 erfolgte eine einmal wöchentliche Infusion von 1000 mg Ofatumumab. Von Woche 12 bis 24 wurde alle vier Wochen eine Dosis von 1.000 mg appliziert. Idelalisib wurde bis zur Krankheitsprogression oder Tod über die 24 Wochen hinaus verabreicht.

Vergleichstherapie: Ofatumumab wurde als intravenöse Infusion in zwölf Dosen über 24 Wochen verabreicht. Die Initialdosis in Woche 1 betrug 300 mg. In den Wochen 2 bis 8 erfolgte eine einmal wöchentliche Infusion von 2.000 mg Ofatumumab. Von Woche 12 bis 24 wurde alle vier Wochen eine Dosis von 2.000 mg appliziert. Nach den 24 Wochen verblieben die Patienten weiterhin zur Beobachtung in der Studie bis zur Krankheitsprogression oder Tod.

Dauer der Studie: Die Studiendauer wird auf vier Jahre begrenzt.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum Januar 2015 erhoben wurden. Voraussichtliches Ende der Studie ist November 2016.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien, die Lymphadenopathie-Ansprechrage, das Progressionsfreie Überleben bei Studienteilnehmern mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation sowie die komplette Ansprechrate erhoben. Zudem wurden zur Untersuchung der Nebenwirkungen die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

Unterschiede zwischen PCYC-1112-CA und OMB114242

Zwischen den Einschlusskriterien und den Patientencharakteristika der Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 lassen sich folgende Unterschiede erkennen: In der Studie OMB114242 wurden Fludarabin-refraktäre Studienteilnehmer eingeschlossen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten und eine Tumormasse von > 5 cm hatten. Hingegen wurden in der Studie PCYC-1112-CA Studienteilnehmer eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und nur 45 % der Studienteilnehmer waren refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie. Des Weiteren wurden in der Studie PCYC1112-CA mehr Studienteilnehmer mit einer del17p-Mutation eingeschlossen, als in der Studie OMB114242, wodurch von einer vergleichbaren Krankheitsschwere in beiden Studien ausgegangen werden kann. Darüber hinaus deuten eine ähnliche Altersstruktur, Geschlechterverteilung und das RAI-Stadium auf vergleichbare Studienpopulationen hin.

Im weiteren Verlauf wurde zur Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs die Studienpopulation der PCYC-1112-CA Studie anhand der Einschlusskriterien für die Studie OMB114242 mittels einer PICOS-Analyse angepasst. Die PICOS-Analyse wird unter Abschnitt 4.2.5.6 näher beschrieben.

Unterschiede zwischen PCYC-1112-CA und GS-1101

Zwischen den Einschlusskriterien und Patientencharakteristika der Studien PCYC-1112-CA und GS-1101 lassen sich folgende Unterschiede feststellen: In der Studie GS-1101 wurden Patienten mit einer rezidivierenden CLL eingeschlossen, die eine messbare Lymphadenopathie aufweisen und mindestens zwei Zyklen einer Purinanaloga- oder Bendamustin-Therapie erhalten haben sowie einen Karnofsky Score von ≥ 60 aufweisen. Studienteilnehmer für die Studie PCYC-1112-CA hingegen wurden eingeschlossen, wenn sie eine rezidierte oder refraktäre CLL oder SLL hatten, mindestens eine Vortherapie erhalten haben und nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet waren. Zudem mussten die Teilnehmer einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 zeigen.

4.3.2.1.2.2 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 4-238: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adequate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PCYC-1112-CA	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
OMB114242	k. A.	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
GS-1101 ^a	k. A.	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt k. A.: Keine Angaben							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfarzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1112-CA ist somit als *niedrig* anzusehen.

Bei der Studie OMB114242 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden randomisiert den Studienarmen zugeteilt. Weder die behandelnden Prüfarzte noch die Studienteilnehmer waren verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, erfolgt die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Da weder auf Studienebene Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, noch sonstige verzerrende Aspekte identifiziert wurden, ist das Verzerrungspotenzial der Studie OMB114242 als *niedrig* anzusehen.

Bei der Studie GS-1101 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden randomisiert den Studienarmen zugeteilt. Weder die behandelnden Prüfarzte noch die Studienteilnehmer waren verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, erfolgt die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Da weder auf Studienebene Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, noch sonstige verzerrende Aspekte identifiziert wurden, ist das Verzerrungspotenzial der Studie GS-1101 als *niedrig* anzusehen

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 4-239: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebens- qualität	Neben- wirkungen
		progressionsfreies Überleben	Gesamt- ansprechen	krankheitsbezogene Symptome		
PCYC -1112- CA	ja	ja	ja	nein	ja	ja
OMB 11424 2	ja	ja	ja	nein	ja	ja
GS- 1101 ^a	ja	ja	nein	nein	nein	nein

a: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt

Im weiteren Verlauf werden nur jene Endpunkte berichtet, welche für den indirekten Vergleich/die Netzwerk-Meta-Analyse herangezogen werden konnten.

4.3.2.1.3.1 Mortalität – 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-240: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-241: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Mortalität

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Ofatumumab	Patienten-individuelle Therapie	Idelalisib + Ofatumumab ^a
1	PCYC-1112-CA	•	•		-
1	OMB114242		•	•	
1	GS-1101 ^a		•		•
a: Daten der Studie GS-1101 mit der Intervention Idelalisib + Ofatumumab werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

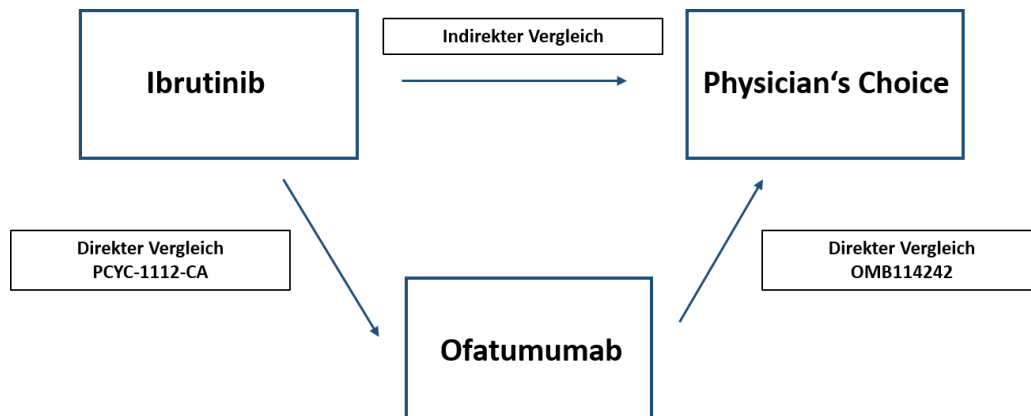


Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Ofatumumab

Für die Studie OMB114242 wurde mittels des Brückenkomparators Ofatumumab ein indirekter Vergleich durchgeführt. Dieser indirekte Vergleich führte über die Studie [124, 126].

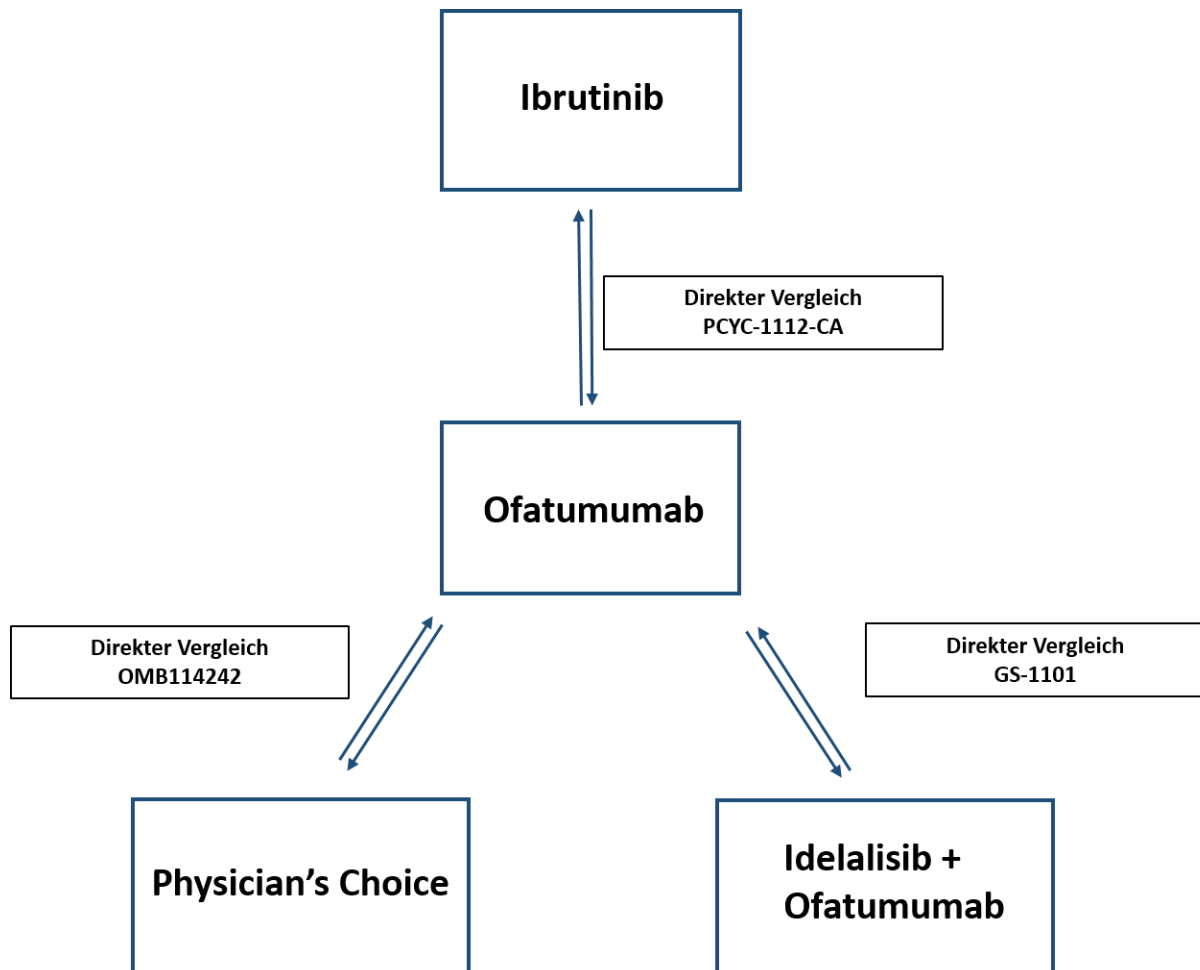


Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur der Netzwerk-Meta-Analyse über den Brückenkomparator Ofatumumab

Für die Studien PCYC-1112-CA, OMB114242 und GS-1101 wurde mittels des Brückenkomparsators Ofatumumab eine Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt. Diese Netzwerk-Meta-Analyse führte über die Studie [124] sowie [125].

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

Tabelle 4-242: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war. <i>Lost to Follow up</i> -Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Cross-over</i> -Patienten vom Ofatumumab- zum Ibrutinib-Arm wurden zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Ibrutinib-Dosis zensiert.
OMB114242	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeit von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache.
GS-1101	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeit von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache
Quelle: [38]; [46]; [49]	

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 4-243: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	Nein	Ja	ja	nein	niedrig
OMB114242	niedrig	Nein	Ja	ja	ja	niedrig
GS-1101 ^a	niedrig	Nein	Ja	ja	ja	niedrig
a: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt k. A.: Keine Angabe						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wechselten 57 Studienteilnehmer der Ofatumumab-Gruppe zum Interventions-Arm. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip, geht hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. Dies ist zuungunsten von Ibrutinib und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als *niedrig* anzusehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

OMB114242

Da es sich bei der Studie OMB114242 um eine open-label Studie handelt, wurden die Daten zum Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist auch hier ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Publikation [124] und der Angaben auf clinicaltrials.gov [46] ergab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als *niedrig* anzusehen und ist folglich mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

GS-1101

Da es sich bei der Studie GS-1101 um eine *open-label* Studie handelt, wurden die Daten zum Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist auch hier ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Publikation [125] und der Angaben auf clinicaltrials.gov [49] ergab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als *niedrig* anzusehen und ist folglich mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-244: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ⁱ
PCYC-1112-CA (9 Monate)			
MAIC-Population Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over) ^a			
Ibrutinib	45	n. e.	0,15 (0,04; 0,58); 0,006
Ofatumumab	40	n. e.	
MAIC-Population (keine Zensierung bei Cross-over) ^b			
Ibrutinib	45	n. e.	0,14 (0,04; 0,52); 0,004
Ofatumumab	40	n. e.	
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population, Zensierung bei Cross-over) ^c			
Ibrutinib	195	n. e.	0,43 (0,24; 0,79); 0,006
Ofatumumab	196	n. e.	
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population, keine Zensierung bei Cross-over) ^d			
Ibrutinib	195	n. e.	0,39 (0,22; 0,7); 0,0010
Ofatumumab	196	n. e.	
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, Bulky Disease, Zensierung bei Cross-over) ^e			
Ibrutinib	48	n. e.	0,14 (0,04; 0,50); 0,002
Ofatumumab	44	n. e.	
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, Bulky Disease, keine Zensierung bei Cross-over) ^f			
Ibrutinib	48	n. e.	0,14 (0,04; 0,48); 0,002
Ofatumumab	44	n. e.	
Subpopulation Refraktär (Zensierung bei Cross-over) ^g			
Ibrutinib	87	n. e.	0,26 (0,10; 0,65); 0,004
Ofatumumab	88	n. e.	
Subpopulation Refraktär (keine Zensierung bei Cross-over) ^h			
Ibrutinib	87	n. e.	0,24 (0,01; 0,61); 0,002
Ofatumumab	88	n. e.	
PCYC-1112-CA (18 Monate)			
MAIC-Population Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over) ^a			
Ibrutinib	45	n. e.	0,24 (0,09; 0,63); 0,004
Ofatumumab	40	n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ⁱ
MAIC-Population (keine Zensierung bei Cross-over) ^b			
Ibrutinib	45	n. e.	0,31 (0,13; 0,78); 0,012
Ofatumumab	40	n. e.	
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population, Zensierung bei Cross-over) ^c			
Ibrutinib	195	n. e.	0,48 (0,28; 0,79); 0,005
Ofatumumab	196	n. e.	
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population, keine Zensierung bei Cross-over) ^d			
Ibrutinib	195	n. e.	0,52 (0,32; 0,84); 0,007
Ofatumumab	196	n. e.	
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i> , Zensierung bei Cross-over) ^e			
Ibrutinib	48	n. e.	0,17 (0,06; 0,47); 0,001
Ofatumumab	44	n. e.	
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i> , keine Zensierung bei Cross-over) ^f			
Ibrutinib	48	n. e.	0,24 (0,09; 0,62); 0,003
Ofatumumab	44	n. e.	
Subpopulation Refraktär (Zensierung bei Cross-over) ^g			
Ibrutinib	87	n. e.	0,29 (0,14; 0,60); 0,001
Ofatumumab	88	n. e.	
Subpopulation Refraktär (keine Zensierung bei Cross-over) ^h			
Ibrutinib	87	n. e.	0,37 (0,19; 0,73); 0,004
Ofatumumab	88	n. e.	
OMB114242			
Gesamtpopulation Hauptanalyse			
Ofatumumab	79	19,19	0,68 ^j (0,41; 1,15) 0,1295
Patientenindividuelle Therapie	43	14,52	
GS-1101 ^k			
Gesamtpopulation Hauptanalyse			
Idelalisib + Ofatumumab	174	20,9	0,74 (0,44; 1,25); 0,27
Ofatumumab	87	19,4	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ⁱ
a: Hauptanalyse: Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. Auf Ebene der Patientendaten wurden Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. b: Sensitivitätsanalyse: Adjustierte Population, keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe. c: Sensitivitätsanalyse: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA Studienpopulation. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. d: Sensitivitätsanalyse: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA, keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe. e: Hauptanalyse: Es wurden nur die Studienteilnehmer analysiert, die eine refraktäre Erkrankung und mind. zwei Vortherapien sowie ein <i>Bulky Disease</i>-Krankheitsbild aufwiesen. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. f: Sensitivitätsanalyse: Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung und mind. zwei Vortherapien sowie <i>Bulky Disease</i>-Krankheitsbild. Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe. g: Sensitivitätsanalyse: Es wurden sämtliche Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung analysiert. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. h: Sensitivitätsanalyse: Es wurden sämtliche Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung analysiert. Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe. i: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test. j: Zur Berechnung des indirekten Vergleichs wurde der Kehrwert des HR's (HR: 1,47) herangezogen. k: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt, HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; n. e.: Nicht erreicht; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) Quelle: [68]; [125]; [127]; [126]; [45]			

PCYC-1112-CA

9-Monats-Datenschnitt

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wurde als Hauptanalyse für den indirekten Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 die Studienpopulation der PCYC-1112-CA Studie entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert und die Studienteilnehmer auf patientenindividueller Ebene nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren.

Bei dieser Analyse ergab sich für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. In beiden Therapie-Armen konnte dabei das mediane Überleben aufgrund einer zu geringen Anzahl von Ereignissen nicht berechnet werden. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 85 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,15 (0,04; 0,58); p = 0,006].

Verschiedene Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens der adjustierten Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA ohne Zensierung von Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms nach Wechsel in den Ibrutinib-Arm ergab sich eine vergleichbare Reduktion des Sterberisikos für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms [HR (95 %-KI): 0,14 (0,04; 0,52); $p = 0,004$]. Wurde die Gesamtpopulation ohne Adjustierung betrachtet, zeigte sich weiterhin ein statistisch verringertes Sterberisiko der Teilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung, sowohl mit als auch ohne Zensierung derjenigen Teilnehmer, die aus dem Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt waren [HR (95 %-KI): 0,43 (0,24; 0,79); $p = 0,006$] bzw. [HR (95 %-KI): 0,39 (0,22; 0,7); $p = 0,0010$].

Die Studienpopulation der PCYC-1112-CA-Studie, die eine Refraktärität auf Purinanaloga aufwies, wurde für den indirekten Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 ebenfalls gemäß der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 angepasst. So wurden in der Hauptanalyse nur diejenigen Teilnehmer eingeschlossen, welche refraktär auf Purinanaloga waren, sowie mindestens zwei Vortherapien und ein *Bulky Disease*-Stadium aufwiesen, ohne auf patientenindividueller Ebene zu gewichten. Hierbei ergab sich für die Studie PCYC-1112-CA eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos für Studienteilnehmer im Ibrutinib-Arm um 86 % [HR (95 %-KI): 0,14 (0,04; 0,50); $p = 0,002$]. Betrachtet man diese Population ohne Zensierung der Studienteilnehmer, die im Studienverlauf aus dem Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm wechselten ergibt sich ein HR von 0,14 [95 %-KI: [0,004; 0,48]; $p = 0,002$]. Bei Analyse sämtlicher Teilnehmer, die eine Refraktärität auf Purinanaloga aufwiesen, ergab sich eine Verringerung des Sterberisikos um 74 % [HR (95 %-KI): 0,26 (0,10; 0,65); $p = 0,004$] bzw. bei fehlender Zensierung der Studienteilnehmer mit *Cross-over* um 76 % [HR (95 %-KI): 0,24 (0,01; 0,61); $p = 0,002$].

18-Monats-Datenschnitt

Zum späteren Datenschnitt wurde für den indirekten Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 ebenfalls die Gesamtpopulation der PCYC-1112-CA-Studie anhand der Einschlusskriterien für die OMB114242-Studie adjustiert und die Studienteilnehmer auf patientenindividueller Ebene nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren. Für diese adjustierte Population der Studie PCYC-1112-CA konnte durch eine Ibrutinib-Therapie das Sterberisiko um 76 % verringert werden [HR (95 %-KI): 0,24 (0,09; 0,63); $p = 0,004$].

Dieses Ergebnis wurde in verschiedenen Sensitivitätsanalysen bestätigt. Bei fehlender Zensierung der Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA, die aus dem Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt waren, wurde ein HR von 0,31 erreicht (95 %-KI: [0,13; 0,78]; $p = 0,012$). Bei Betrachtung der Gesamtpopulation der PCYC-1112-CA-Studie ohne Adjustierung wurde nach 18 Monaten das Sterberisiko um 52 % gesenkt [HR (95 %-KI): 0,48 (0,28; 0,79); $p = 0,005$]. Wurden Teilnehmer des Ofatumumab-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, nicht zensiert, wurde ein HR von 0,52 erreicht [95 %-KI: [0,32; 0,84]; $p = 0,007$].

Auch für diesen Datenschnitt wurden diejenigen Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA, die auf Purinanaloga refraktär waren, anhand der Einschlusskriterien für die OMB114242-Studie adjustiert (mindestens zwei Vortherapien, *Bulky Disease*) ohne dass eine patientenindividuelle Gewichtung vorgenommen wurde. Für diese Population ergab sich bei 18 Monaten Nachbeobachtungszeit eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 83 % [HR (95 %-KI): 0,17 (0,06; 0,47); $p = 0,001$].

Wurden Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms der Studie PCYC-1112-CA, die im Studienverlauf in den Ibrutinib-Arm gewechselt hatten, nicht zensiert, ergab sich für die adjustierte refraktäre Population ein HR von 0,24 [95 %-KI: [0,009; 0,62]; $p = 0,003$].

Bei Einschluss sämtlicher Studienteilnehmer, die unabhängig von der Anzahl der Vortherapien und des Vorhandenseins eines *Bulky Disease*-Stadiums eine Refraktärität auf Purinanaloga aufwiesen, zeigte sich eine Verringerung des Sterberisikos unter Ibrutinib-Behandlung um 71 % [HR (95 %-KI): 0,290 (0,140; 0,60); $p = 0,001$]. Wurden in dieser Population die Studienteilnehmer, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, nicht zensiert, ergab sich eine Verringerung des Sterberisikos um 63 % [HR (95 %-KI): 0,37 (0,19; 0,73); $p = 0,004$].

OMB114242

Für die Studie OMB114242 wurde das Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation analysiert. Hierbei wurden sämtliche Studienteilnehmer, die in der ersten Studienphase eine Ofatumumab-Therapie erhalten hatten in die Analyse mit einbezogen.

Eine Ofatumumab-Therapie führte zu einer Verringerung des Sterberisikos um 32 % im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 %-KI): 0,68 (0,41; 1,15); $p = 0,1295$]. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Ofatumumab-Arm 19,19 Monate, im Studienarm mit patientenindividueller Therapie betrug es 14,52 Monate [45, 126].

GS-1101

Für die Studie GS-1101 wurde das Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation analysiert. Hierbei wurden alle Studienteilnehmer, die im Studienverlauf eine Ofatumumab-Therapie erhalten hatten in die Analyse mit einbezogen.

Eine Idelalisib und Ofatumumab-Therapie führte zu einer Verringerung des Sterberisikos um 26 % im Vergleich zu einer Monotherapie mit Ofatumumab [HR (95 %-KI): 0,74 (0,44; 1,25); $p = 0,27$]. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Ofatumumab-Arm 19,4 Monate, im Studienarm mit der Idelalisib und Ofatumumab-Therapie betrug es 20,9 Monate [125, 127].

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Homogenität der Ergebnisse

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1112-CA vs. der Studie OMB114242 war nicht möglich, da keine der beiden Studien dieselbe Intervention beinhaltet. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich über einen Brückenkompator durchgeführt. Der gewählte Brückenkompator war Ofatumumab. Zwischen den eingeschlossenen Studien kann unter Betrachtung der Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine ähnliche Altersstruktur und Geschlechterverteilung auf. Darüber hinaus verdeutlichen die vergleichbaren RAI Stadien, dass auch die Krankheits-schwere in beiden Studien ähnlich ist.

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-245: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich	Brücken-kompator	HR (95 %-KI); p-Wert ⁱ
PCYC-1112-CA (9 Monate) vs. OMB114242		
MAIC-Population Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)^a		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,10 (0,02; 0,43); 0,002
MAIC-Population (keine Zensierung bei Cross-over)^b		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,09 (0,02; 0,39); 0,001
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population, Zensierung bei Cross-over)^c		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,29 (0,13; 0,65); 0,002

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI); p-Wert ⁱ
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population, keine Zensierung bei Cross-over)^d		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,26 (0,12; 0,57); 0,001
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, Bulky Disease, Zensierung bei Cross-over)^e		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,10 (0,03; 0,38); 0,001
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, Bulky Disease, keine Zensierung bei Cross-over)^f		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,09 (0,02; 0,36); 0,001
Subpopulation Refraktär (Zensierung bei Cross-over)^g		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,10 (0,03; 0,38); 0,001
Subpopulation Refraktär (keine Zensierung bei Cross-over)^h		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,17 (0,06; 0,47); 0,001
PCYC-1112-CA (18 Monate) vs. OMB114242		
MAIC-Population Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)^a		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,17 (0,06; 0,49); 0,001
MAIC-Population (keine Zensierung bei Cross-over)^b		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,21 (0,08; 0,61); 0,004
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population, Zensierung bei Cross-over)^c		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,32 (0,16; 0,67); 0,002
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population, keine Zensierung bei Cross-over)^d		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,35 (0,18; 0,71); 0,004
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, Bulky Disease, Zensierung bei Cross-over)^e		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,12 (0,04; 0,36); < 0,0001

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI); p-Wert ⁱ
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>, keine Zensierung bei <i>Cross-over</i>)^f		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,16 (0,06; 0,48); 0,001
Subpopulation Refraktär (Zensierung bei <i>Cross-over</i>)^g		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,20 (0,08; 0,48); < 0,0001
Subpopulation Refraktär (keine Zensierung bei <i>Cross-over</i>)^h		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,25 (0,11; 0,59); 0,002
a: Hauptanalyse: Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. Auf Ebene der Patientendaten wurden Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. b: Sensitivitätsanalyse: Adjustierte Population, keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe. c: Sensitivitätsanalyse: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA Studienpopulation. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. d: Sensitivitätsanalyse: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA, keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe. e: Hauptanalyse: Es wurden nur die Studienteilnehmer analysiert, die eine refraktäre Erkrankung und mind. zwei Vortherapien sowie ein <i>Bulky Disease</i>-Krankheitsbild aufwiesen. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. f: Sensitivitätsanalyse: Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung und mind. zwei Vortherapien sowie <i>Bulky Disease</i>-Krankheitsbild. Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe. g: Sensitivitätsanalyse: Es wurden sämtliche Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung analysiert. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. h: Sensitivitätsanalyse: Es wurden sämtliche Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung analysiert. Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit <i>Cross-over</i> zur Ibrutinib-Gruppe. i: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; n. e.: Nicht erreicht; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) Quelle: [68]; [127]; [45]		

PCYC-1112-CA (9 Monate), Gesamtpopulation vs. OMB114242

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA zum Datenschnitt von neun Monaten Nachbeobachtungszeit und OMB114242 einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Studienteilnehmer die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer Verringerung des Sterberisikos um 90 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,10 (0,02; 0,43); p = 0,002].

Mehrere Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis. Wurden die Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA, die im Studienverlauf aus dem Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm wechselten, nicht zensiert, ergab sich ein HR von 0,09 [95 %-KI: [0,02; 0,39]; $p = 0,001$]. Wurde die Gesamtpopulation der PCYC-1112-CA Studie ohne Berücksichtigung der Einschlusskriterien für die OMB114242-Studie betrachtet, verringerte sich das Sterberisiko für die Patienten, die Ibrutinib erhalten hatten um 71 % im Vergleich zu den Teilnehmern der Studie OMB114242, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,29 (0,13; 0,65); $p = 0,002$]. Bei fehlender Zensierung der *Cross-over*-Patienten der Studie PCYC-1112-CA ergab sich ein HR von 0,26 (95 %-KI: [0,12; 0,57]; $p = 0,001$).

PCYC-1112-CA (9 Monate), Subpopulation Refraktär vs. OMB114242

Der indirekte Vergleich zwischen der Subpopulation der Purinanaloga refraktären Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA und der Gesamtpopulation der Studie OMB114242 ergab auch für diese Population einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Studienteilnehmer die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Das HR betrug hierbei 0,10 [95 %-KI: [0,03; 0,38]; $p = 0,001$].

Bei fehlender Zensierung der Teilnehmer, die in der Studie PCYC-1112-CA aus dem Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm wechselten, ergab sich bei Betrachtung der Subpopulation Refraktär ein HR von 0,09 im Vergleich zu Teilnehmern der Studie OMB114242, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten [95 %-KI: [0,02; 0,36]; $p = 0,001$]. Wurden für die Studie PCYC-1112-CA sämtliche Purinanaloga refraktäre Patienten ohne Berücksichtigung der Einschlusskriterien für die Studie OMB114242 eingeschlossen, ergab sich für Patienten des Ibrutinib-Arms eine Reduktion des Sterberisikos um 90 % im Vergleich zu Teilnehmern der Studie OMB1142, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,10 (0,03; 0,38); $p = 0,001$]. Bei fehlender Zensierung der *Cross-over*-Patienten der Studie PCYC-1112-CA sowie bei Einschluss sämtlicher Purin-Amaloga refraktärer Studienteilnehmer ohne Adjustierung ergab sich ein HR von 0,17 [95 %-KI: [0,06; 0,47]; $p = 0,001$].

PCYC-1112-CA (18 Monate), Gesamtpopulation vs. OMB114242

Ein indirekter Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der adjustierten Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA nach einer Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten und der Gesamtpopulation der Studie OMB114242 mit dem Brückenkomparator Ofatumumab ergab ein statistisch signifikant höheres Gesamtüberleben für Teilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,17 (0,06; 0,49); $p = 0,001$].

Bei fehlender Zensierung der Studienteilnehmer mit einem *Cross-over* in den Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112-CA ergab sich ein HR von 0,21 [95 %-KI: [0,08; 0,61]; $p = 0,004$]. Wurde die nicht adjustierte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA der Analyse zu Grunde gelegt, ergab sich ein HR von 0,32 [95 %-KI: [0,17; 0,67]; $p = 0,002$]. Bei fehlender Zensierung der *Cross-over*-Patienten der Studie PCYC-1112-CA nach 18 Monaten Nachbeobachtungszeit ohne Adjustierung ergab sich ein HR von 0,35 [95 %-KI: [0,18; 0,71]; $p = 0,004$].

PCYC-1112-CA (18 Monate), Subpopulation Refraktär vs. OMB114242

Der indirekte Vergleich zwischen der adjustierten Subpopulation der Purinanaloga refraktären Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA (Nachbeobachtungszeit 18 Monate) und der Gesamtpopulation der Studie OMB114242 ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten im Vergleich zu den Teilnehmern der Studie OMB114242, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,12 (0,04; 0,36); $p < 0,0001$].

Die Durchführung von Sensitivitätsanalysen bestätigte dieses Ergebnis. Wurden bei der Auswertung des Gesamtüberlebens für die adjustierte Purinanaloga refraktäre Subpopulation der Studie PCYC-1112-CA die Patienten nicht zensiert, die aus dem Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm wechselten, ergab sich ein HR von 0,16 [95 %-KI: [0,06; 0,48]; $p = 0,001$]. Wurden sämtliche Purinanaloga refraktäre Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA eingeschlossen, betrug das HR 0,20 [95 %-KI: 0,08; 0,48; $p < 0,0001$]. Wurden in dieser Population die *Cross-over*-Patienten nicht zensiert, ergab sich für die Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA, die Ibrutinib erhalten, hatten ein um 75 % verringertes Sterberisiko im Vergleich zu den Teilnehmern der Studie OMB114242, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,25 (0,11; 0,59); $p = 0,002$].

PCYC-1112-CA vs. OMB114242 bzw. GS-1101

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Ibrutinib vs. *Physician's Choice* werden durch eine Netzwerk-Meta-Analyse unterstützt. Die Ergebnisse der Netzwerkwerkmetanalyse für *Gesamtüberleben* werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-246: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (Netzwerk-Meta-Analyse)

Netzwerk-Meta-Analyse	Brückenkomparator	HR (95 %-Credible Interval); P (HR < 1) ^d
PCYC-1112-CA vs. OMB114242		
Gesamtpopulation (9 Monate, keine Zensierung bei Cross-over)^a		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,26 (0,11; 0,61); 100
Gesamtpopulation (9 Monate, Zensierung bei Cross-over)^b		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,29 (0,16; 0,67); 100
Gesamtpopulation (18 Monate, keine Zensierung bei Cross-over)^a		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,32 (0,16; 0,67); 100
Gesamtpopulation (18 Monate, RPSFT)^c		
Ibrutinib vs. Patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,24 (0,16; 0,67); 100
PCYC-1112-CA vs. GS-1101		
Gesamtpopulation (9 Monate, keine Zensierung bei Cross-over)^a		
Ibrutinib vs. Idelalisib + Ofatumumab	Ofatumumab	0,52 (0,24; 1,14); 94,8
Gesamtpopulation (9 Monate, Zensierung bei Cross-over)^b		
Ibrutinib vs. Idelalisib + Ofatumumab	Ofatumumab	0,59 (0,26; 1,28); 90,6

Netzwerk-Meta-Analyse	Brückenkomparator	HR (95 %-Credible Interval); P (HR < 1) ^d
Gesamtpopulation (18 Monate, Zensierung bei Cross-over)^b		
Ibrutinib vs. Idelalisib + Ofatumumab	Ofatumumab	0,64 (0,31; 1,33); 88,1
Gesamtpopulation (18 Monate, RPSFT)^c		
Ibrutinib vs. Idelalisib + Ofatumumab	Ofatumumab	0,47 (0,18; 1,18); 94,5
a: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA Studienpopulation. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden nicht zensiert. b: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA Studienpopulation. Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms die in den Ibrutinib-Arm gewechselt haben, wurden zensiert. c: Cross-over Korrektur anhand des RPSFT. d: Bayes'sche Wahrscheinlichkeit für HR < 1. RPSFT: Rank Preserving Structure Failure Time Quelle: [44]		

Eine Netzwerk-Meta-Analyse des Gesamtüberlebens zwischen der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und der Studie OMB114242 bzw. der Studie GS-1101 über den Brückenkomparator Ofatumumab, zeigte eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie bzw. einer Idelalisib + Ofatumumab-Kombinationstherapie Tabelle 4-246.

Konsistenzprüfung

Eine Konsistenzprüfung konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden, da die Interventionen der Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 sowie der Studie GS-1101 lediglich über einen indirekten Vergleich/eine Netzwerk-Meta-Analyse einander gegenübergestellt werden konnten. Ein direkter Vergleich der beiden Behandlungen (Ibrutinib als zu bewertendes Arzneimittel sowie patientenindividuelle Therapie als zVT bzw. Idelalisib und Ofatumumab) war anhand dieser Studien nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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

4.3.2.1.3.2 Morbidität – 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-247: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-248: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden- Endpunkt Morbidität

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Ofatumumab	Patienten-individuelle Therapie	Idelalisib + Ofatumumab ^a
1	PCYC-1112-CA	•	•		
1	OMB114242		•	•	
1	GS-1101 ^a		•		•
a: Daten der Studie GS-1101 mit der Intervention Idelalisib + Ofatumumab werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit entfällt eine erneute Darstellung der Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs. Die Netzwerkstruktur kann den Abbildungen Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20 in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 entnommen werden.

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

Tabelle 4-249: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	<u>Progressionsfreies Überleben</u>: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20]: mind. eines der folgenden Kriterien: • neu Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • ≥ 50 % Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder ≥ 50 % Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • ≥ 50 % Vergrößerung der Leber oder der Milz • ≥ 50 % Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und $\geq 5 \times 10^9/L$) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): - Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder - Rückgang der Thrombozytenzahl ≥ 50 % oder unter $100 \times 10^9/L$ • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richter-Syndrom)
OMB114242	<u>Progressionsfreies Überleben</u>: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i>. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression wurde definiert als das erste Auftreten jeglicher Kriterien der Progression. Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20]: mind. eines der folgenden Kriterien: • Progression der Lymphadenopathie ≥ 50 % • ≥ 50 % Vergrößerung der Leber oder der Milz • ≥ 50 % Vergrößerung der Lymphozytenzahl pro μL • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann Das progressionsfreie Überleben wurde zum Zeitpunkt des letzten <i>Follow-up</i> Besuchs zensiert, wenn Patienten weder progredient waren oder starben.
GS-1101	<u>Progressionsfreies Überleben</u>: Zeitspanne von Randomisierung bis zur frühesten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Art, je nachdem was zuerst auftrat.
Quelle: [38]; [46]; [49]	

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 4-250: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
OMB114242	niedrig	nein	ja.	ja	ja	niedrig
GS-1101 ^a	niedrig	nein	k. A.	k. A.	ja	niedrig
a: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt k. A.: Keine Angabe						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Tabelle 4-251: Ergebnisse für PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer	PFS (INV) ^c (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
PCYC-1112-CA (9 Monate)			
MAIC-Population Hauptanalyse ^a			
Ibrutinib	195	n. e.	0,055 (0,019; 0,16)
Ofatumumab	196	8,1	
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population) ^b			
Ibrutinib	195	n. e.	0,13 (0,085; 0,209) < 0,0001
Ofatumumab	196	8,1	
OMB114242			
Gesamtpopulation			
Ofatumumab	79	7,0	0,56 (0,382; 0,821); 0,003
Patientenindividuelle Therapie	43	4,5	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer	PFS (INV) ^c (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^d
GS-1101 ^d			
Gesamtpopulation			
Idelalisib + Ofatumumab	174	16,3	0,27 (0,19; 0,39); <0,0001
Ofatumumab	87	8,0	

a: Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. Auf Ebene der Patientendaten wurden Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren.

b: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA

c: Daten durch den Prüfarzt analysiert.

d: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

Quelle: [125]; [127]; [126]; [45]

PCYC-1112-CA

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* wurde als Hauptanalyse für den indirekten Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 die Studienpopulation der PCYC-1112-CA Studie entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert und die Studienteilnehmer auf patientenindividueller Ebene nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren.. Bei dieser Analyse ergab sich für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine deutliche Verringerung des Risikos, dass eine Krankheitsprogression oder Tod eintrat um 94,5 % im Vergleich zu der Ofatumumab-Gruppe [HR (95 %-KI): 0,055 (0,019; 0,16)].

Die Sensitivitätsanalyse wurde mit der Studienpopulation durchgeführt, die nicht entsprechend der Einschlusskriterien für die Studie OMB114242 adjustiert wurde. Bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse, dass das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kontrolltherapie um 87 % reduziert war [HR (95 %-KI): 0,13 (0,085; 0,209); p < 0,0001]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse (durch den Prüfarzt), wurde dabei für die Ibrutinib-Population der Median des PFS noch nicht erreicht, wohingegen unter den Ofatumumab-Studienteilnehmern ein medianes PFS von 8,1 Monaten beobachtet wurde (nicht erreicht vs. 8,1 Monate).

OMB114242

Für die Studie OMB114242 wurde das *progressionsfreie Überleben* für die Gesamtpopulation durch den Prüfarzt analysiert. Hierbei wurden sämtliche Studienteilnehmer, die im Studienverlauf eine Ofatumumab-Therapie erhalten hatten (erste Studienphase sowie Ofatumumab-Arm nach zweiter Randomisierung) in die Analyse mit einbezogen.

Eine Ofatumumab-Therapie führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos, dass eine Krankheitsprogression oder der Tod eintraten um 44 % im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 %-KI): 0,56 (0,382; 0,821); $p = 0,003$]. Das mediane *progressionsfreie Überleben* betrug im Ofatumumab-Arm 7 Monate, im Studienarm mit patientenindividueller Therapie betrug es 4,5 Monate [45, 126].

GS-1101

Patienten in der Gruppe mit der Kombinationstherapie bestehend aus Idelalisib und Ofatumumab hatten ein um 73 % verringertes Risiko für das Eintreten einer Krankheitsprogression oder des Todes im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit einer Ofatumumab-Monotherapie behandelt wurden [HR (95 %-KI): 0,27 (0,19; 0,39); $p < 0,0001$]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse (durch den Prüfarzt) wurde ein Median des PFS von 16,3 Monaten für die Gruppe mit der Kombinationstherapie ermittelt, wohingegen in der Ofatumumab-Monotherapie-Gruppe der Median für PFS bei acht Monaten lag [125, 127].

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Homogenität der Ergebnisse

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1112-CA vs. der Studie OMB114242 war nicht möglich, da keine der Studien beide Interventionen beinhaltet. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator durchgeführt. Der gewählte Brückenkomparator war Ofatumumab. Zwischen den eingeschlossenen Studien kann unter Betrachtung der Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine ähnliche Altersstruktur und Geschlechterverteilung auf. Darüber hinaus verdeutlichen die vergleichbaren RAI-Stadien, dass auch die Krankheitsschwere in beiden Studien ähnlich ist.

Des Weiteren kann auch von einer vergleichbaren Operationalisierung des Endpunkts *progressionsfreies Überleben* in den Studien ausgegangen werden. Für den indirekten Vergleich werden die prüfarztberichteten Ergebnisse in die Analyse eingeschlossen.

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-252: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA (9 Monate) vs. OMB114242		
MAIC-Population Hauptanalyse^a		
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,03 (0,01; 0,1); <0,001
Gesamtpopulation (nicht adjustierte Population)^b		
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,07 (0,04; 0,13); <0,0001
a: Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. Auf Ebene der Patientendaten wurden Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA nachgewichtet um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren. b: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA Studienpopulation. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall Quelle: [127]; [45]		

PCYC-1112-CA (9 Monate) vs. OMB114242

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA zum Datenschnitt von 9 Monaten Nachbeobachtungszeit und OMB114242 einen statistisch signifikanten Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten, gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes um 97 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,03 (0,01; 0,1); $p < 0,0001$]. Die Sensitivitätsanalyse mit der nicht für die Studie OMB114242 adjustierten Studienpopulation bestätigt die Ergebnisse [HR (95 %-KI): 0,07 (0,04; 0,13); $p < 0,0001$].

PCYC-1112-CA vs. OMB114242 und GS-1101

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Ibrutinib vs. *Physician's Choice* bzw. Idelalisib + Ofatumumab werden durch eine Netzwerk-Meta-Analyse unterstützt. Die Ergebnisse der Netzwerkmetanalyse für progressionsfreies Überleben werden in Tabelle 4-253 dargestellt.

Tabelle 4-253: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (Netzwerk-Meta-Analyse)

Netzwerk-Meta-Analyse	Brückenkomparator	HR (95 %-Credible Interval); P (HR < 1) ^a
PCYC-1112-CA vs. OMB114242		
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,06 (0,04;0,1); 100 %
PCYC-1112-CA vs. GS-1101		
Ibrutinib vs. Idelalisib + Ofatumumab	Ofatumumab	0,39 (0,24;0,65) 100 %
a: Bayes'sche Wahrscheinlichkeit für HR < 1. Quelle: [44]		

PCYC-1112-CA vs. OMB114242 bzw. GS-1101

Eine Netzwerk-Meta-Analyse des progressionsfreien Überlebens zwischen der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und OMB114242 bzw. der Studie GS-1101 mit dem Brückenkomparator Ofatumumab zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie bzw. Idelalisib + Ofatumumab-Kombinationstherapie.

Konsistenzprüfung

Eine Konsistenzprüfung konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden, da die Interventionen der Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 sowie der Studie GS-1101 lediglich über einen indirekten Vergleich/eine Netzwerk-Meta-Analyse einander gegenübergestellt werden konnten. Ein direkter Vergleich der beiden Behandlungen (Ibrutinib als zu bewertendes Arzneimittel sowie patientenindividueller Therapie als zVT bzw. Idelalisib und Ofatumumab) war anhand dieser Studien nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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

4.3.2.1.3.3 Nebenwirkungen – 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-254: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-255: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Endpunkt Nebenwirkungen

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Ofatumumab	Patienten-individuelle Therapie	Idelalisib + Ofatumumab ^a
1	PCYC-1112-CA	•	•		
1	OMB114242		•	•	
a: Daten der Studie GS-1101 mit der Intervention Idelalisib + Ofatumumab werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit entfällt eine erneute Darstellung der Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs. Die Netzwerkstruktur kann den Abbildungen Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20 entnommen werden.

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

Tabelle 4-256: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0 und Kodierung gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 16.1 <u>Übersicht Nebenwirkungen:</u> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 <u>unerwünschte Ereignisse</u> • Neutropenie • Pneumonie <u>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u> • Neutropenie • Pneumonie • Pyrexie • Anämie • Sepsis
OMB114242	<u>Unerwünschtes Ereignis:</u> Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein unbeabsichtigtes Anzeichen (inkl. anomaler Laborbefund), Symptom oder Erkrankung (neu auftretend oder Exazerbation, welches zeitlich mit der Einnahme eines Medizinprodukts assoziiert ist. <u>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis:</u> Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt notwendig macht oder verlängert, eine Behinderung nach sich zieht, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler darstellt. <u>Übersicht Nebenwirkungen:</u> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • jegliches UE $\geq$ CTC-Grad 3 <u>unerwünschte Ereignisse</u> • Neutropenie • Pneumonie <u>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u> • Neutropenie • Pneumonie • Pyrexie • Anämie • Sepsis
k. A.: keine Angaben Quelle: [38]; [46]; [49]	

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 4-257: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
OMB114242	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
GS-1101	niedrig	nein	k. A.	k. A.	ja	hoch
a: Daten der Studie GS-1101 werden im Rahmen der Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt k. A.: Keine Angabe						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1112-CA

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden unverblindet von den behandelnden Prüfern anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht maßgeblich von der ITT-Population unterscheidet (Ibrutinib-Arm: n = 195 (100 %), Ofatumumab-Arm: n = 191 (97,4 %)). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnis-sicherheit assoziiert.

OMB114242

Die Datenanalyse der Studie erfolgte auf Grundlage der *Safety Population*. Ein Abgleich der Publikation [124] und der Angaben auf clinicaltrials.gov [46] ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige verzerrende Aspekte. Aufgrund der ausbleibenden Angaben hinsichtlich der Verblindung auf Endpunktebene kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-258: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA, jegliches UE					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	194 (99,5)	4,15 (0,46; 37,47); 0,205	1,02 (0,99; 1,04); 0,173	n. b.
Ofatumumab	191	187 (97,9)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	47 (97,9)	2,29 (0,20; 26,22); 0,505	1,03 (0,95; 1,11) 0,503	n. b.
Ofatumumab	43	41 (95,3)			
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	86 (98,9)	3,19 (0,32; 31,25); 0,320	1,03 (0,98; 1,07); 0,301	n. b.
Ofatumumab	84	81 (96,4)			

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
OMB114242, jegliches UE					
Ofatumumab	78	71 (91)	0,61	0,95	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	37 (86)			
PCYC-1112-CA, jegliches SUE					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	81 (41,5)	1,63 (1,07, 2,48); 0,023	1,37 (1,04; 1,8) 0,024	n. b.
Ofatumumab	191	58 (30,4)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	21 (43,8)	0,86 (0,39; 2,05); 0,792	0,94 (0,6; 1,48) 0,791	n. b.
Ofatumumab	43	20 (46,5)			
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	36 (41,4)	1,34 (0,72; 2,49); 0,356	1,2 (0,81; 1,76); 0,358	n. b.
Ofatumumab	84	29 (34,5)			
OMB114242, jegliches SUE					
Ofatumumab	78	42 (54)	0,99	0,99	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	23 (53)			
PCYC-1112-CA, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	111 (56,9)	1,48 (0,99; 2,22); 0,054	1,21 (1,0; 1,47); 0,056	n. b.
Ofatumumab	191	90 (47,1)			

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, Bulky Disease) ^b					
Ibrutinib	48	25 (52,1)	0,47 (0,2; 1,12); 0,087	0,75 (0,53; 1,04); 0,087	n. b.
Ofatumumab	43	30 (69,8)			
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	49 (56,3)	1,02 (0,55; 1,86); 0,961	1,01 (0,77; 1,31); 0,961	n. b.
Ofatumumab	84	47 (56,0)			
OMB114242, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3					
Ofatumumab	78	50 (64)	0,78	0,91	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	25 (58)			
PCYC-1112-CA, UE, die zum Therapieabbruch führten					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	16 (8,2)	0,98 (0,47; 2,02); 0,951	0,98 (0,5; 1,9); 0,951	n. b.
Ofatumumab	191	16 (8,4)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, Bulky Disease) ^b					
Ibrutinib	48	4 (8,3)	0,4 (0,11; 1,43); 0,158	0,45 (0,15; 1,38); 0,163	n. b.
Ofatumumab	43	8 (18,6)			
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	7 (8,0)	0,73 (0,26; 2,06); 0,55	0,75 (0,29; 1,92); 0,551	n. b.
Ofatumumab	84	9 (10,7)			

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
OMB114242, UE, die zum Therapieabbruch führten					
Ofatumumab	78	10 (13)	0,89	0,91	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	5 (12)			
a: Hauptanalyse: Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. Auf Ebene der Patientendaten wurden Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren. b: Hauptanalyse: Es wurden nur die Studienteilnehmer analysiert, die eine refraktäre Erkrankung und mind. zwei Vortherapien sowie ein <i>Bulky Disease</i>-Krankheitsbild aufwiesen. c: Sensitivitätsanalyse: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA. Es wurden sämtliche Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung analysiert. CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechnet; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [110]; [126]					

Tabelle 4-259: Detaildarstellung der häufigsten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (neun Monats-Datenschnitt)

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA, Neutropenie					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	42 (21,5)	1,6 (0,94; 2,71); 0,081	1,47 (0,95; 2,27); 0,083	n. b.
Ofatumumab	191	28 (14,7)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	10 (20,8)	1,15 (0,41; 3,25); 0,79	1,12 (0,49; 2,58); 0,79	n. b.
Ofatumumab	43	8 (18,6)			

Arm	Anzahl ana- lysierter Studien- teilnehmer (<i>Safety- Population</i>)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	20 (23,0)	1,63 (0,75; 3,54); 0,216	1,49 (0,79; 2,79); 0,219	n. b.
Ofatumumab	84	13 (15,5)			
OMB114242, Neutropenie					
Ofatumumab	78	22 (28)	1,10 (k. A.); k. A.	1,07 (k. A.); k. A.	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	13 (30)			
PCYC-1112-CA, Pneumonie					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	19 (9,7)	1,48 (0,71; 3,08); 0,298	1,43 (0,73; 2,82); 0,299	n. b.
Ofatumumab	191	13 (6,8)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	7 (14,6)	1,66 (0,45; 6,13); 0,444	1,57 (0,49; 4,99); 0,446	n. b.
Ofatumumab	43	4 (9,3)			
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	14 (16,1)	2,49 (0,91; 6,83); 0,076	2,25 (0,91; 5,59); 0,08	n. b.
Ofatumumab	84	6 (7,1)			
OMB114242, Pneumonie					
Ofatumumab	78	14 (18)	1,21 (k. A.); k. A.	1,17 (k. A.); k. A.	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	9 (21)			

Arm	Anzahl ana- lysierter Studien- teilnehmer (<i>Safety- Population</i>)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA, Schwerwiegende Pneumonie					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	17 (8,7)	1,42 (0,66; 3,07); 0,366	1,39 (0,68; 2,83); 0,367	n. b.
Ofatumumab	191	12 (6,3)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	6 (12,5)	1,39 (0,37; 5,31); 0,627	1,34 (0,41; 4,45); 0,628	n. b.
Ofatumumab	43	4 (9,3)			
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	13 (14,9)	2,78 (0,94; 8,17); 0,064	2,51 (0,94; 6,73); 0,068	n. b.
Ofatumumab	84	5 (6,0)			
OMB114242, Schwerwiegende Pneumonie					
Ofatumumab	78	10 (13)	1,55 (k. A.); k. A.	1,45 (k. A.); k. A.	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	8 (19)			
PCYC-1112-CA, Schwerwiegende Neutropenie					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	2 (1,0)	0,65 (0,11; 3,93); 0,638	0,65 (0,11; 3,86); 0,638	n. b.
Ofatumumab	191	3 (1,6)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	0 (0)	n. b.	n. b.	n. b.
Ofatumumab	43	1 (2,3)			

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	1 (1,1)	0,97 (0,06; 15,69); 0,98	0,97 (0,06; 15,19); 0,98	n. b.
Ofatumumab	84	1 (1,2)			
OMB114242, Schwerwiegende Neutropenie					
Ofatumumab	78	7 (9)	1,04 (k. A.); k. A.	1,04 (k. A.); k. A.	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	4 (9)			
PCYC-1112-CA, Schwerwiegende Pyrexie					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	6 (3,1)	1,48 (0,41; 5,35); 0,546	1,47 (0,42; 5,12); 0,546	n. b.
Ofatumumab	191	4 (2,1)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	2 (4,2)	0,42 (0,07; 2,44); 0,337	0,45 (0,09; 2,32); 0,339	n. b.
Ofatumumab	43	4 (9,3)			
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	3 (3,4)	0,71 (0,15; 3,29); 0,666	0,72 (0,17; 3,14); 0,666	n. b.
Ofatumumab	84	4 (4,8)			
OMB114242, Schwerwiegende Pyrexie					
Ofatumumab	78	4 (5)	1,39 (k. A.); k. A.	1,36 (k. A.); k. A.	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	3 (7)			

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA, Schwerwiegende Anämie					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	2 (1,0)	0,48 (0,09; 2,68); 0,406	0,49 (0,09; 2,46); 0,407	n. b.
Ofatumumab	191	4 (2,1)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Ofatumumab	43	1 (2,3)			
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	1 (1,1)	0,48 (0,04; 5,36); 0,548	0,48 (0,04; 5,23); 0,549	n. b.
Ofatumumab	84	2 (2,4)			
OMB114242, Schwerwiegende Anämie					
Ofatumumab	78	2 (3)	3,90 (k. A.); k. A.	3,63 (k. A.); k. A.	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	4 (9)			
PCYC-1112-CA, Schwerwiegende Sepsis					
Gesamtpopulation Hauptanalyse ^a					
Ibrutinib	195	2 (1,0)	0,98 (0,14; 7,02); 0,983	0,98 (0,14; 6,88); 0,983	n. b.
Ofatumumab	191	2 (1,0)			
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>) ^b					
Ibrutinib	48	1 (2,1)	0,44 (0,04; 4,99); 0,505	0,45 (0,04; 4,77); 0,506	n. b.
Ofatumumab	43	2 (4,7)			

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert)	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
Subpopulation Refraktär ^c					
Ibrutinib	87	1 (1,1)	0,48 (0,04; 5,36); 0,548	0,48 (0,04; 5,23); 0,549	n. b.
Ofatumumab	84	2 (2,4)			
OMB114242, Schwerwiegende Sepsis					
Ofatumumab	78	1 (1)	12,49 (k. A.); k. A.	10,88 (k. A.); k. A.	n. b.
Pat.individuelle Therapie	43	6 (14)			
a: Hauptanalyse: Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. Auf Ebene der Patientendaten wurden Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren. b: Hauptanalyse: Es wurden nur die Studienteilnehmer analysiert, die eine refraktäre Erkrankung und mind. zwei Vortherapien sowie ein <i>Bulky Disease</i>-Krankheitsbild aufwiesen. c: Sensitivitätsanalysen: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA. Es wurden sämtliche Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung analysiert. CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [112, 126]					

PCYC-1112-CA*Gesamtpopulation*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern (Gesamtpopulation) beider Arme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (99,5 % vs. 97,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [41,5 vs. 30,4 %, OR (95 %-KI): 1,63 (1,07, 2,48); p = 0,023; RR (95 %-KI): 1,37 (1,04; 1,8); p = 0,024]. Jedoch konnte im Rahmen von behandlungszeitadjustierten Analysen gezeigt werden, dass es sich um Zeiteffekte handelt, die auf die längere Behandlungsdauer im Ibrutinib Arm zurückzuführen sind (Tabelle 4-79). Jegliche Nebenwirkungen mit einem CTC-Grad von mindestens drei und Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Nebenwirkung mit einem CTC-Grad von mindestens drei hatten Teilnehmer der Ibrutinib-Gruppe (56,9 %) häufiger als im Ofatumumab-Arm (47,1 %).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei waren in beiden Behandlungsgruppen Neutropenie (21,5 % vs. 14,7 %), Pneumonie (9,7 % vs. 6,3 %), schwerwiegende Pneumonie (8,7 % vs. 6,3 %) und schwerwiegende Pyrexie (3,1 % vs. 2,1 %). Bei allen unerwünschten Ereignissen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu vernehmen. Tendenziell hatten Studienteilnehmer der Ibrutinib-Gruppe häufiger ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei.

Adjustierte Subpopulation Refraktär und nicht adjustierte Subpopulation Refraktär

Wie bei der Gesamtpopulation war bei der adjustierten Subpopulation Refraktär (mit mindestens zwei Vortherapien und *Bulky Disease*) bei nahezu jedem Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten (97,9 vs. 95,3 %). In beiden Behandlungsarmen zeigten sich bei nahezu der Hälfte der adjustierten refraktären Studienteilnehmer ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (43,8 vs. 46,5 %). Die Sensitivitätsanalyse der nicht adjustierten refraktären Population weicht nur geringfügig von diesen Ergebnissen ab. Hier zeigten im Ibrutinib-Arm 41,4 % ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und im Ofatumumab-Arm 34,5 %. Im Ibrutinib-Arm (52,1 %) hatte die adjustierte Population seltener mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTC-Grad von mindestens drei verglichen mit den Teilnehmer des Ofatumumab-Arms (69,8 %) [OR (95 %-KI): 0,47 (0,2; 1,12); $p = 0,087$; RR (95 %-KI): 0,75 (0,53; 1,04); $p = 0,087$]. Die Häufigkeit eines UE mit einem CTC-Grad von mindestens drei war für den Ibrutinib-Arm auch bei Betrachtung der nicht adjustierten refraktären Population mit 56,3 % vergleichbar. In der Ofatumumab-Gruppe weicht der Anteil der refraktären Studienteilnehmer bei Betrachtung der nicht adjustierten refraktären Population mit 56,0 % von dem Ergebnis der adjustierten refraktären Population (69,8 %) ab, jedoch ist der Unterschied zwischen den Therapiearmen auch hier nicht statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 1,02 (0,55; 1,86), $p = 0,961$; RR (95 %-KI): 1,01 (0,77; 1,31); $p = 0,961$]. Im Interventions-Arm lag der Anteil der Studienteilnehmer, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen nach Adjustierung der Population bei 8,3 %, im Ofatumumab-Arm bei 18,6 %. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis für den Ibrutinib-Arm, während das Ergebnis in der nicht adjustierten Ofatumumab-Gruppe mit 10,7 % von dem Ergebnis der adjustierten Population abweicht. Jedoch ist auch bei Betrachtung der nicht adjustierten refraktären Population der Unterschied zwischen den Therapiearmen nicht statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 0,73 (0,26; 2,06); $p = 0,55$; RR (95 %-KI): 0,75 (0,29; 1,92), $p = 0,551$].

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Grad von mindestens drei zeigten sich weder bei Neutropenie (20,8 % vs. 18,6 %), Pneumonie (14,6 % vs. 9,3 %), schwerwiegende Pneumonie (12,5 % vs. 9,3 %), schwerwiegende Neutropenie (0 % vs. 2,3 %), schwerwiegende Pyrexie (4,2 % vs. 9,3 %), schwerwiegende Anämie (0 % vs. 2,3 %) noch schwerwiegende Sepsis (2,1 % vs. 4,7 %) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen der adjustierten refraktären Studienteilnehmer. Die Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Analyse der adjustierten refraktären Subpopulation.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden, als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 5,3 Monate bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 4,3 Monate). Diese verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab geht jedoch mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einher. Die in Tabelle 4-258 und Tabelle 4-259 aufgeführten Ergebnisse sind nicht für die Behandlungsdauer adjustiert. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die in Tabelle 4-258 und Tabelle 4-259 aufgeführten Daten konservativ nach dem ITT-Prinzip analysiert wurden und deshalb Studienteilnehmer, die in die Ibrutinib-Gruppe wechselten, bei der Analyse dem Ofatumumab-Arm zugeordnet wurden. Mit dem *Cross-over* und der verlängerten Exposition von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab, geht eine mögliche Überschätzung des Therapieeffekts im Kontroll-Arm einher, so dass diese eine Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib darstellt.

OMB 114242

Gesamtpopulation

Für die Studie OMB114242 wurde das Auftreten von Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation analysiert. Hierbei wurden zwischen jeglichen Studienteilnehmern, die in der ersten Studienphase eine Ofatumumab-Therapie erhalten hatten und Studienteilnehmern mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Bei 91 % der Studienteilnehmer im Ofatumumab-Arm und bei 86 % Patienten mit individueller Therapie trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Anteile von Studienteilnehmern sind sowohl bei jeglichem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (54 % vs. 53%), jeglichem unerwünschten Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei (64 % vs. 58 %) als auch bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten (13 % vs. 12 %) in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar hoch. Auch bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen Neutropenie (28 % vs. 30 %), Pneumonie (18 % vs. 21 %), schwerwiegende Pneumonie (13 % vs. 19 %), schwerwiegende Neutropenie (9 % vs. 9 %) und schwerwiegende Pyrexie (5 % vs. 7 %) sind die Anteile von betroffenen Patienten in beiden Studiengruppen vergleichbar. Bei Studienteilnehmern mit patientenindividueller Therapie trat eine schwerwiegende Anämie [3 % vs. 9 %; OR: 3,9; RR: 3,63] und eine schwerwiegende Sepsis [1 % vs. 14 %; OR: 12,49; RR: 10,88] häufiger auf als bei Teilnehmern, die mit Ofatumumab behandelt wurden.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Homogenität der Ergebnisse

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1112-CA mit der Studie OMB114242 war nicht möglich, da keine der beiden Studien dieselbe Intervention beinhaltete. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator durchgeführt. Der gewählte Brückenkomparator war Ofatumumab. Zwischen den eingeschlossenen Studien kann unter Betrachtung der Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine ähnliche Altersstruktur und Geschlechterverteilung auf. Darüber hinaus verdeutlichen die vergleichbaren RAI-Stadien, dass auch die Krankheits-schwere in beiden Studien ähnlich ist.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-260: Übersicht der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen PCYC-1112-CA und OMB114242 für Nebenwirkungen.

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI), p-Wert
Jegliches UE			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	6,83 (0,57; 82,15); 0,13	1,07 (0,93; 1,24); 0,315
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	3,77 (0,25; 56,06); 0,335	1,09 (0,93; 1,27); 0,308

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI), p-Wert
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	5,24 (0,4; 67,87); 0,205	1,08 (0,94; 1,26); 0,279
Jegliches SUE			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,65 (0,7; 3,89); 0,25	1,38 (0,86; 2,14); 0,154
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,91 (0,3; 2,77); 0,864	0,95 (0,54; 1,68); 0,851
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,36 (0,51; 3,58); 0,536	1,21 (0,72; 2,03); 0,478
Jegliches UE mit CTC-Grad ≥ 3			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,91 (0,81; 4,51); 0,142	1,33 (0,93; 1,91); 0,118
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,61 (0,19; 1,91); 0,393	0,82 (0,52; 1,29); 0,398
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,31 (0,49; 3,45); 0,592	1,11 (0,74; 1,66); 0,612
UE, die zum Therapieabbruch führten			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,09 (0,28; 4,23); 0,898	1,08 (0,32; 3,61); 0,901
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,44 (0,08; 2,47); 0,355	0,49 (0,11; 2,24); 0,36

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI), p-Wert
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,81 (0,17; 3,82); 0,795	0,83 (0,21; 3,29); 0,788
a: Hauptanalyse: Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. Auf Ebene der Patientendaten wurden Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren. b: Hauptanalyse: Es wurden nur die Studienteilnehmer analysiert, die eine refraktäre Erkrankung und mind. zwei Vortherapien sowie ein <i>Bulky Disease</i>-Krankheitsbild aufwiesen. c: Sensitivitätsanalyse: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA. Es wurden sämtliche Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung analysiert. KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: <i>Risk Ratio</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: [112, 126]			

Tabelle 4-261: Detaildarstellung der häufigsten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) für den indirekten Vergleichs zwischen PCYC-1112-CA und OMB114242.

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI), p-Wert
Neutropenie			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,45 (0,55; 3,83); 0,455	1,37 (0,67; 2,82); 0,392
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,04 (0,28; 3,91); 0,949	1,04 (0,38; 2,88); 0,933
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,48 (0,48; 4,55); 0,496	1,39 (0,59; 3,26); 0,454
Pneumonie			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,22 (0,37; 4,01); 0,742	1,23 (0,45; 3,37); 0,691
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,38 (0,28; 6,85); 0,697	1,34 (0,34; 5,34); 0,674

Indirekter Vergleich	Brückenkomparsator	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI), p-Wert
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	2,06 (0,52; 8,15); 0,303	1,93 (0,59; 6,27); 0,273
Schwerwiegende Pneumonie			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,92 (0,26; 3,27); 0,893	0,96 (0,32; 2,9); 0,937
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,9 (0,17; 4,81); 0,898	0,93 (0,21; 4,02); 0,918
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,79 (0,41; 7,86); 0,443	1,73 (0,47; 6,37); 0,41
Schwerwiegende Neutropenie			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,62 (0,07; 5,72); 0,677	0,63 (0,07; 5,3); 0,671
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	n. b.	n. b.
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,93 (0,04; 20,02); 0,962	0,93 (0,05; 18,6); 0,963
Schwerwiegende Pyrexie			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	1,07 (0,14; 7,96); 0,948	1,08 (0,16; 7,32); 0,937
Subpopulation Refraktär (zwei Vortherapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,31 (0,03; 3,16); 0,32	0,33 (0,04; 2,95); 0,321

Indirekter Vergleich	Brückenkomparsator	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI), p-Wert
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,51 (0,06; 4,52); 0,549	0,53 (0,07; 4,19); 0,549
Schwerwiegende Anämie			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,12 (0,01; 1,43); 0,094	0,13 (0,01; 1,43); 0,097
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	n. b.	n. b.
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,12 (0,01; 2,41); 0,167	0,13 (0,01; 2,42); 0,173
Schwerwiegende Sepsis			
Gesamtpopulation Hauptanalyse^a			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,08 (0,0; 1,45); 0,087	0,09 (0,01; 1,56); 0,098
Subpopulation Refraktär (zwei Vorthapien, <i>Bulky Disease</i>)^b			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,03 (0,0; 0,9); 0,043	0,04 (0,0; 0,96); 0,047
Subpopulation Refraktär^c			
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	Ofatumumab	0,04 (0,0; 0,97); 0,048	0,04 (0,0; 1,05); 0,054
a: Hauptanalyse: Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. Auf Ebene der Patientendaten wurden Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA nachgewichtet, um die Patientencharakteristika der Studie OMB114242 zu simulieren. b: Hauptanalyse: Es wurden nur die Studienteilnehmer analysiert, die eine refraktäre Erkrankung und mind. zwei Vorthapien sowie ein <i>Bulky Disease</i>-Krankheitsbild aufwiesen. c: Sensitivitätsanalyse: Keine Adjustierung der PCYC-1112-CA. Es wurden sämtliche Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung analysiert. KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RR: <i>Risk Ratio</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: [112, 126]			

Im indirekten Vergleich der Studie OMB114242 gegen PCYC-1112-CA konnte bezüglich der Nebenwirkungen, kein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiten in der Studie PCYC-1112-CA ist das Ergebnis des indirekten Vergleichs zuungunsten von Ibrutinib verzerrt. Bei zeitadjustierten Analysen der unerwünschten Ereignisse ergeben sich keine statistisch signifikanten Nachteile von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. Aufgrund fehlender zeitadjustierter Analysen der Studie OMB114242 konnte kein Vergleich auf Basis von zeitadjustierter Analysen durchgeführt werden.

Auch im indirekten Vergleich zwischen der adjustierten refraktären Subpopulation der Ibrutinib-Gruppe und der Population, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten haben, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für diese Subpopulation wurden alle refraktären Studienteilnehmer aus der Studie PCYC-1112-CA herangezogen, die mindestens zwei Vortherapien und ein *Bulky Disease*-Krankheitsbild aufwiesen und damit den Kriterien der Population aus der Studie OMB114242 entsprechen. Die Sensitivitätsanalysen der nicht adjustierten refraktären Subpopulation bestätigen die Ergebnisse.

Ähnlich verhält es sich bei dem Vergleich der Gesamtpopulation, die mit Ibrutinib behandelt wurden gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bezogen auf mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei. Bei keinem der unerwünschten Ereignisse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Ibrutinib-Gruppe und den Patienten mit individueller Therapie festgestellt werden.

Bei dem indirekten Vergleich mit der adjustierten refraktären Subpopulation, gab es lediglich bei der schwerwiegenden Sepsis ein statistisch signifikanter Vorteil mit einer Ibrutinib-Therapie gegenüber einer patientenindividuellen Therapie [OR (95 %-KI): 0,03 (0,0; 0,9); $p = 0,043$; RR (95 %-KI): 0,04 (0,0; 0,96); $p = 0,047$]. Die Sensitivitätsanalyse der nichtadjustierten Subpopulation bestätigt dieses Ergebnis [OR (95 %-KI): 0,04 (0,0; 0,97); $p = 0,048$; RR (95 %-KI): 0,04 (0,0; 1,05); $p = 0,054$].

Für die Netzwerk-Meta-Analyse wurde keine Berechnung hinsichtlich der Nebenwirkungen durchgeführt.

Konsistenzprüfung

Eine Konsistenzprüfung konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden, da die Interventionen der Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 lediglich über einen indirekten Vergleich einander gegenübergestellt werden konnten. Ein direkter Vergleich der beiden Behandlungen (Ibrutinib als zu bewertendes Arzneimittel sowie patientenindividueller Therapie als zVT) war anhand dieser Studien nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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

4.3.2.1.3.4 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.***

Subgruppenanalysen lagen weder für die Studie OMB114242 noch für die Studie GS-1101 vor, so dass keine Subgruppenergebnisse in einem indirekten Vergleich bzw. in der Netzwerk-Meta-Analyse zusammengefasst werden konnten.

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
- 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 4-262: 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		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-263: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	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 4-264: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung End- punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As- pekte
<Studie 1>	ja/nein/unklar	ja/nein/unklar	ja/nein/unklar	ja/nein

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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.

Die Studie PCYC-1102-CA wurde bei der Zulassung mit eingereicht und berücksichtigt und beinhaltet gemäß dem Label Evidenz für therapienaive Patienten mit einer Deletion 17p. Da jedoch die Anzahl der Studienteilnehmer dieser Population sehr gering ist ($n = 2$), wird diese pivotale Studie nicht für die Bewertung des Ausmaß‘ des Zusatznutzens herangezogen und ausschließlich der Vollständigkeit halber dargestellt.

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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weitere Untersuchungen, 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-265: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCYC-1102-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCYC-1103-CA	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCYC-1108-CA	nein	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib+ Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab oder Bendamustin+ Rituximab
PCYC-1109-CA	nein	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib+ Ofatumumab (einarmig)
PCYC-1117-CA	nein	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765CAN3001	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCYC-04753	nein	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 03.11.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-266: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCYC-1108-CA	Phase I-Studie
PCYC-1109-CA	Phase I-Studie
PCYC-1117-CA	keine Zulassungsstudie
PCI-32765CAN3001	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar.
PCYC-04753	Phase I-Studie

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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.

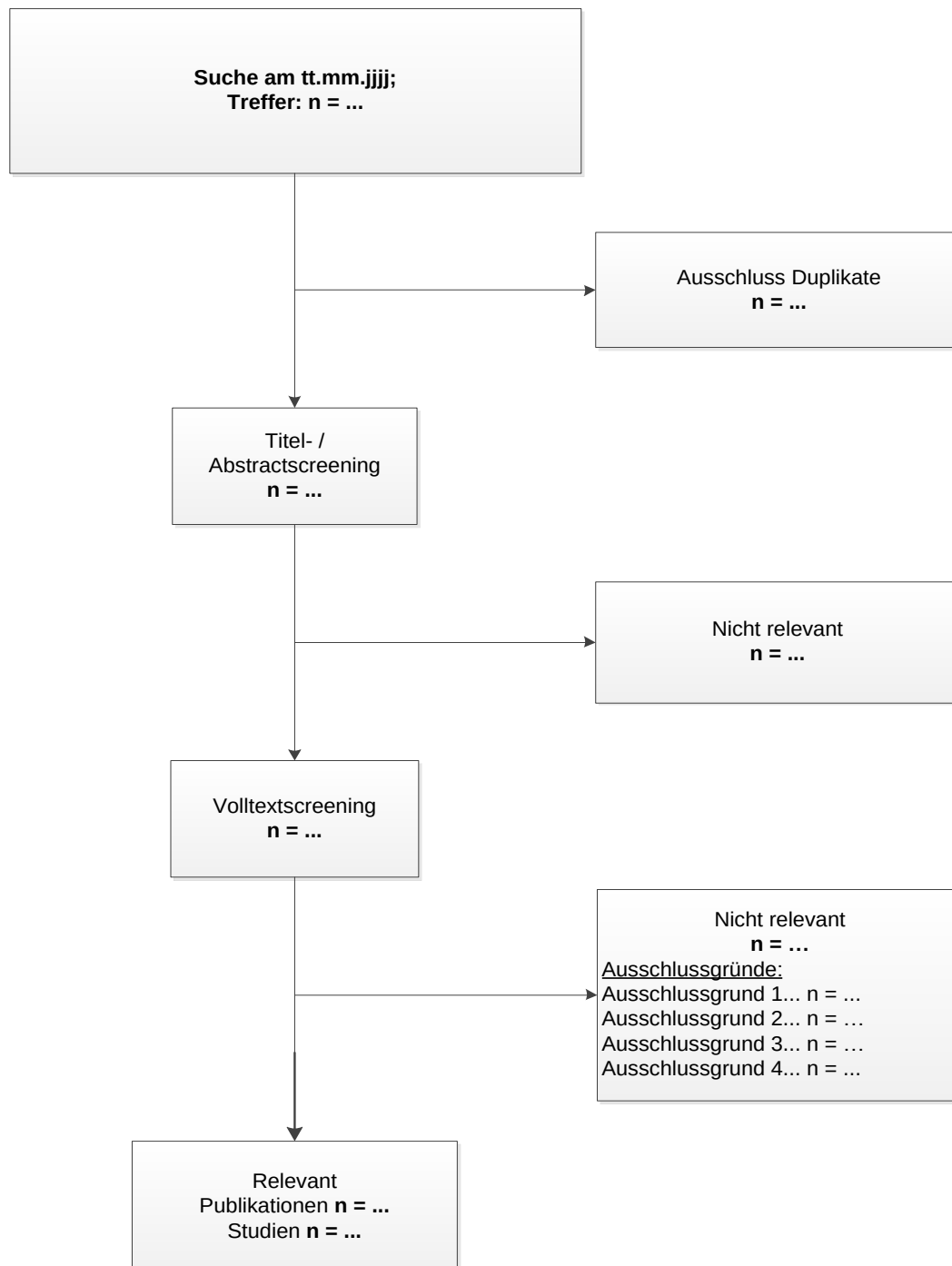


Abbildung 4-21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde keine bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Der Vollständigkeit halber wurden ab Abschnitt 4.3.2.3.2 die Zulassungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA dargestellt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-11) 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.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Es wurde keine Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Der Vollständigkeit halber wurden ab Abschnitt 4.3.2.3.2 die Zulassungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA dargestellt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-267: Studienpool - weitere Untersuchungen mit zu 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
einarmig						
PCYC-1102-CA	ja	ja	nein	ja [41]	ja clinicaltrials.gov NCT01105247 [128] ICTRP NCT01105247 [129]	ja [130] [131]
PCYC-1103-CA	nein	ja	nein	nein	clinicaltrials.gov NCT01109069 [132] ICTRP NCT01109069 [133]	nein [ASCO Abstract: [130] Top Line Results: [130]
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-268: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PCYC-1102-CA	einarmige, nichtrandomisierte, offene, multizentrische Zulassungsstudie, Phase Ib/II	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer CLL/SLL-Diagnose, welche therapienaiv oder rezidierten/refraktären waren (mind. zwei Vortherapien, mit mind. einer Purinanaloga-basierten Therapie), ECOG PS ≤ 2	Ibrutinib (n = 117)	ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression, Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten, Tod) <i>Follow up</i> (PCYC-1103-CA) noch laufend	8 Studienzentren in den USA Studienzeitraum: 05/2010 - 12/2012	<u>primärer Endpunkt:</u> Nebenwirkungen <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechrate, Progressionsfreies Überleben, Tolerabilität (Dosis-Modifikationen aufgrund von UE) <u>explorative Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ansprechen, Ansprechdauer
PCYC-1103-CA	<i>Follow up</i> -Studie von PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA
UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-269: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PCYC-1102-CA	Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd oder 840 mg qd ^a	Bildung von sechs Klassifizierungen anhand des Behandlungsstatus (therapienaive und rezidivierende/refraktäre Patienten) und der Ibrutinib-Dosierung: 1: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten 2: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): terapienaive Patienten ≥ 65 Jahre 3: Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten 4: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Hochrisikopatienten 5: Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): terapienaive Patienten ≥ 65 Jahre 6: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten, die nach dem Erhalt von sechs Zyklen in der Studie 1103 aufgenommen wurden (Bestimmung der Effekte des nüchtern vs. nicht nüchtern-Status auf die Pharmakokinetik) ^b
PCYC-1103-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA
a: gemäß Zulassung werden nur die Ergebnisse der Patientenpopulation dargestellt, welche eine Dosierung von 420 mg Ibrutinib erhalten haben. b: die Studienergebnisse für Kohorte 6 wurden gemäß Studienprotokoll gesondert ausgewertet. Die Ergebnisse werden hier nicht dargestellt. p. o.: <i>Per os</i> (oral); qd: <i>Quaque die</i> (jeden Tag)		

Tabelle 4-270: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102-CA Gesamtpopulation	116	68,9 (37-84)	32/84 (27,6)/(72,4)	weiß: 109 (94,0)	MW (STD): 90,8 (63,9)	CLL: 110 (94,8)	0: 2 (1,7)	0: 58 (50,0)	≥ 5 cm: 49 (42,2)	<u>del11q</u> : ja: 30 (25,9)	ANC ^a : 31 (36,7)
				schwarz: 4 (3,4)	Median: 80,1	SLL: 5,2	I: 30 (25,9)	1: 56 (46,3)	≥ 10 cm: 12 (10,3)	nein: 81 (69,8)	Hb ^b : 48 (41,4)
				asiatisch: 1 (0,9)	Spanne: 0,7–369,8		II: 9 (7,8)	2: 2 (1,7)		fehlend: 5 (4,3)	Thrombozyten ^c : 55 (47,4)
				andere: 2 (1,7)			III: 16 (13,8)			<u>del17p</u> : ja 31 (26,7)	
							IV: 53 (45,7)			nein: 80 (69,0)	
							fehlend/kein Staging durchgeführt: 4 (3,4)/2 (1,7)			fehlend: 5 (4,3)	

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

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102-CA therapienaiv 420 mg	27	71,0 (65-84)	16/11 (59,3/40,7)	weiß: 24 (88,9) schwarz: 0 (0,0) asiatisch: 1 (3,7) andere: 2 (7,4)	MW (STD): 81,3 (82,2) Median: 61,4 Spanne: 1,7-369,8	CLL: 25 (92,6) SLL: 2 (7,4)	0: 0 (0,0) I: 6 (22,2) II: 5 (18,5) III: 5 (18,5) IV: 10 (37,0) fehlend/kein Staging durchgeführt: 1 (3,7)/0 (0,0)	0: 21 (77,8) 1: 6 (22,2) 2: 0 (0,0)	≥ 5 cm: 3 (11,1) ≥ 10 cm: 0 (0,0) :	<u>del11q</u> : ja: 0 (0,0) nein: 27 (100,0) fehlend: 0 (0,0) <u>del17p</u> : ja: 2 (7,4) nein: 25 (92,6) fehlend: 0 (0,0)	ANC ^a : 1 (3,7) Hb ^b : 10 (37,0) Thrombozyten ^c : 11 (40,7)

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102-CA rezidivierend/ refraktär 420 mg	27	64,0 (40-81)	7/20 (25,9/74,1)	weiß: 26 (96,3) schwarz: 1 (3,7) asiatisch: 0 (0,0) andere: 0 (0,0)	MW (STD): 106,2 (73,7) Median: 80,2 Spanne: 14,2-282,0	CLL: 26 (96,3) SLL: 1 (3,7)	0: 1 (3,7) I: 9 (33,3) II: 3 (11,1) III: 3 (11,1) IV: 10 (37,0) fehlend/kein Staging durchgeführt: 0 (0,0)/1/(3,7)	0: 10 (37,0) 1: 17 (63,0) 2: 0 (0,0)	≥ 5 cm: 12 (44,4) ≥ 10 cm: 0 (0,0)	<u>del11q</u> : ja: 9 (33,3) nein: 16 (59,3) fehlend: 2 (7,4) <u>del17p</u> : ja: 11 (40,7) nein: 14 (51,9) fehlend: 2 (7,4)	ANC ^a : 7 (25,9) Hb ^b : 6 (22,2) Thrombozyten ^c : 9 (33,3)

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102-CA rezidivierend/ refraktär (High Risk) 420 mg	24	68,0 (37-82)	17/7 (70,8/29,2)	weiß: 22 (91,7)	MW (STD): 81,9 (43,9)	CLL: 22 (91,7)	0: 0 (0,0)	0: 9 (37,5)	≥ 5 cm: 11 (45,8)	<u>del11q</u> : ja: 7 (29,2)	ANC ^a : 7 (29,2)
				schwarz: 2 (8,3%)	Median: 71,3	SLL: 2 (8,3)	I: 6 (25,0)	1: 15 (62,5)	≥ 10 cm: 3 (12,5)	nein: 16 (66,7)	Hb ^b : 11 (45,8)
				asiatisch: 0 (0,0)	Spanne: 20,3-198,1		II: 1 (4,2)	2: 0 (0,0)		fehlend: 1 (4,2)	Thrombozyten ^c : 11 (45,8)
				andere: 0 (0,0)			III: 5 (20,8)			<u>del17p</u> : ja 7 (29,2)	
							IV: 10 (41,7)			nein: 16 (66,7)	
							fehlend/kein Staging durchgeführt: 1 (4,2)/1 (4,2)			fehlend: 1 (4,2)	

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenien (%)
PCYC-1102-CA del17p-Population 420 mg ^e	25	66,0 (49-82)	7/18 (28,0/72,0)	weiß: 24 (96,0) schwarz: 1 (4,0) asiatisch: 0 (0,0) andere: 0 (0,0)	MW (STD): 84,8 (71,2) Median: 72,5 Spanne: 2,8-283,0	CLL: 25 (100,00) SLL: 0 (0,0)	0: 1 (4,0) I: 7 (28,0) II: 3 (12,0) III: 0 (0,0) IV: 12 (48,0) fehlend/kein Staging durchgeführt:: 0 (0,0)/2/(8,0)	0: 10 (40,0) 1: 15 (60,0) 2: 0 (0,0)	≥ 5 cm: 13 (52,0) ≥ 10 cm: 2 (8,0)	<u>del11q</u> : ja: 4 (16,0) nein: 21 (84,0) fehlend: 0 (0,0) <u>del17p</u> : ja: 25 (100,0) nein: 0,0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	ANC ^a : 7 (28,0) Hb ^b : 11 (44,0) Thrombozyten ^c : 13 (52,0)
PCYC-1103-CA ^f therapienaiv	31	71 (65-84)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0-II: 13 (42) III-IV: 17 (55) unbekannt: 1 (3)	0: 23 (74) 1: 8 (26) 2: 0 (0)	≥ 5 cm: 6 (19) ≥ 10 cm: 0 (0)	<u>del11q</u> : ja: 2 (6) <u>del17p</u> : ja 1 (3)	ANC ^a : 1 (3) Hb ^b : 11 (36) Thrombozyten ^c : 12 (39)

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

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1103-CA ^f rezidi- vierend/ refraktär	101	64 (37-82)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0-II: 13 (42) III-IV: 17 (55) unbekannt: 1 (3)	0: 43 (43) 1: 54 (53) 2: 4 (4)	≥ 5 cm: 55 (54) ≥ 10 cm: 15 (15)	<u>del11q</u> : ja 35 (35) <u>del17p</u> : ja 34 (34)	ANC ^a : 34 (34) Hb ^b : 42 (42) Thrombozyten ^c : 49 (49)
a: ANC ≤ 1,5 x 10⁹/L. b: Hb ≤ 11 g/dL. c: Thrombozyten ≤ 100 x 10⁹/L. d: Gemäß Zulassung werden nur die Ergebnisse der Patientenpopulation dargestellt, welche eine Dosierung von 420 mg Ibrutinib erhalten haben. e: Die del17p-Population ist eine Subpopulation aus Teilnehmern der Kohorten 1 - 6 (Tabelle 4-269), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und bei denen eine 17p-Deletion mittels cytogenetischer Analyse nachgewiesen wurde. f: Die Patientenpopulation der Studie PCYC-1103-CA ist mit der Population der Studie PCYC-1102-CA identisch. Die Charakterisierung der Studienpopulation bezieht sich auf die gesamte Studienpopulation (Studienteilnehmer welche 420 mg sowie 840 mg erhalten haben), da separate Daten für Studienteilnehmer gemäß Zulassung (420 mg Ibrutinib) noch nicht zu Verfügung standen. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich jedoch auf die Patientenpopulation gemäß Zulassung (420 mg Ibrutinib). Des Weiteren erfolgte keine getrennte Darstellung hinsichtlich der Risiko-Gruppe. ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Quelle: [41] Table A.1.3, Table A.1.4.1, A.1.5, [134] Table C.1.1, Listing C.1.1, Table C.1.3, Table C.1.4.1, [130]											

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Patientenpopulation: Bei PCYC-1102 handelt es sich um eine einarmige, offene, nichtrandomisierte Phase Ib/II-Studie mit Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit einem therapie-naiven oder rezidierten/refraktären CLL/SLL. Therapie-naive Patienten mussten mindestens 65 Jahre alt sein. Rezidierte und refraktäre Patienten waren mindestens 18 Jahre alt und hatten zuvor mindestens zwei fehlgeschlagene Therapien erhalten, von denen mindestens eine Therapie auf Basis eines Purinanalogs sein musste. Die Patienten wurden in sechs Studienkohorten aufgeteilt. Die Einteilung richtete sich nach dem Behandlungsstatus (therapie-naive und rezidierte/refraktäre Patienten) und der Ibrutinib-Dosierung (Tabelle 4-269). Anhand der Studienkohorte 6 wurde der Einfluss des *nüchtern-* vs. *nicht-nüchtern*-Status auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ibrutinib untersucht. Die Studienergebnisse für Kohorte 6 wurden gemäß Studienprotokoll gesondert ausgewertet und werden hier nicht dargestellt. Für sämtliche Studienteilnehmer der Kohorten 1 bis 6, die eine 17p-Deletion aufwiesen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten (del17p-Population, n = 25), wurde eine gesonderte Analyse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit des Studienmedikaments durchgeführt. Diese werden im Folgenden separat bei den Ergebnissen der Studie PCYC-1102-CA dargestellt.

Bei PCYC-1103 handelt es sich um die *Follow up* Studie von PCYC-1102. Die Patientenpopulation sowie die Intervention stimmen mit der für die Studie PCYC-1102 beschriebenen überein.

Intervention: Ibrutinib wurde in einer fixen Dosierung von entweder 420 mg oder 840 mg pro Tag gegeben. Bei der Verabreichung wurde die sonst übliche Pause von sieben Tagen zwischen zwei 28-Tage-Zyklen ausgelassen. Studienteilnehmer konnten bis zu zwölf Zyklen erhalten.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression, jedoch maximal bis zu zwölf Zyklen durchgeführt (Patienten hatten anschließend die Möglichkeit, die Behandlung in der Studie PCYC-1103 fortzusetzen). Eine Entscheidung des Prüfarztes oder das Auftreten nicht akzeptabler UEs konnten zu einem Abbruch der Behandlung führen.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse der Studie PCYC-1102-CA beziehen sich auf Daten die bis zum 18.12.2012 erhoben wurden (*Date Study Completed*). Das *Follow up* dauert noch an.

Endpunkte: Als primärer Endpunkt war die Bewertung von Nebenwirkungen definiert, die anhand der Inzidenz, des Schweregrads und des Bezugs zur Studienmedikation von unerwünschten Ereignissen gemessen wurde. Als sekundäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrate, das progressionsfreie Überleben, die Pharmakokinetik und -dynamik sowie die Tolerabilität (bewertet anhand der aufgrund von UE vorgenommenen Dosismodifikationen) bestimmt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in den USA 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. 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.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-271: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PCYC-1102-CA	nein	nein	Nein	nein	ja	ja	-
PCYC-1103-CA	nein	nein	Nein	nein	ja	ja	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Mortalität – 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 4-272: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1102-CA	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitspanne zwischen dem Beginn der Therapie bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurden nicht verstorbene Studienteilnehmer zum letzten Datum, an dem noch kein Versterben dokumentiert war.
PCYC-1103-CA	siehe PCYC-1102-CA

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

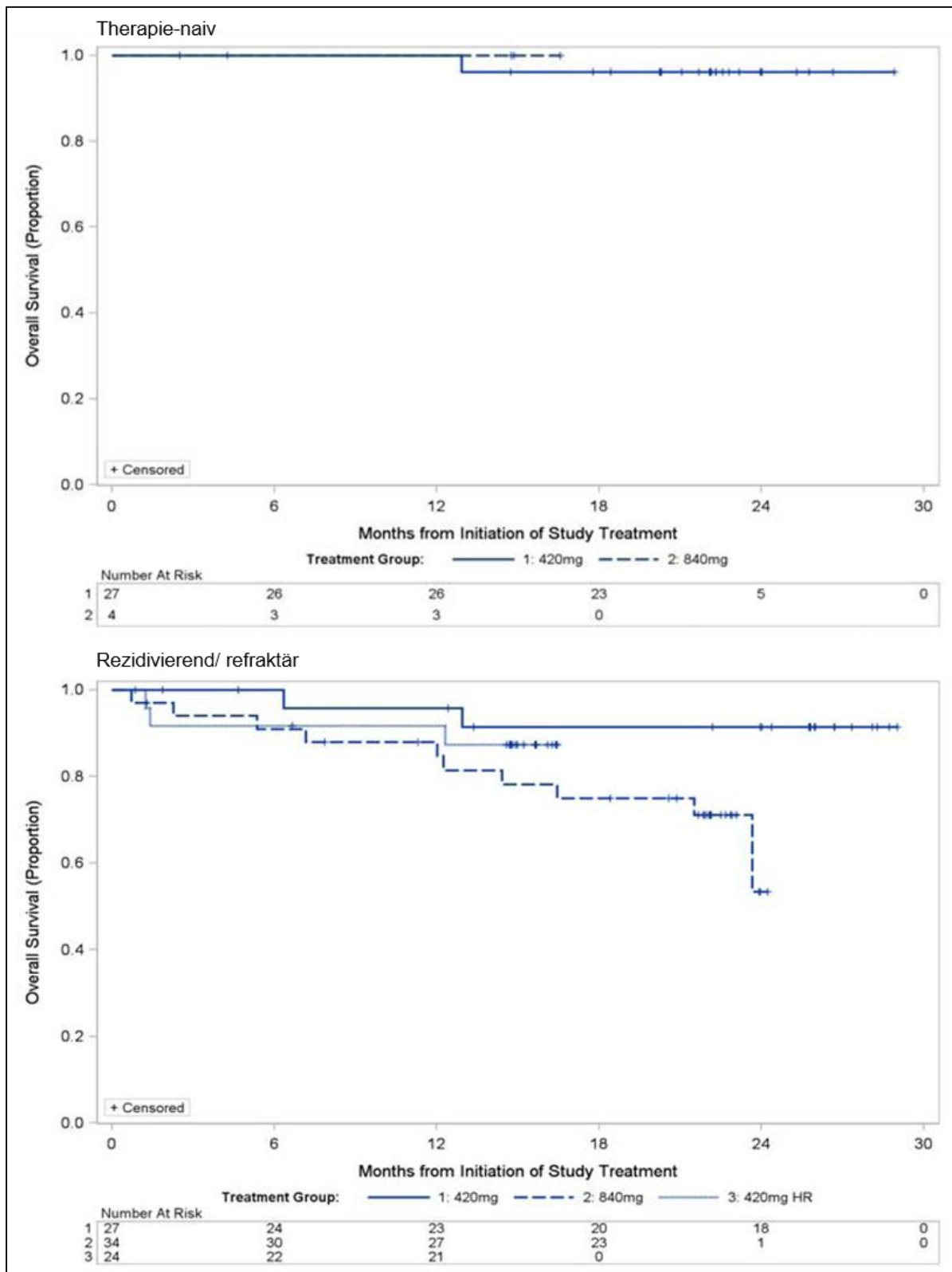
Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

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

Tabelle 4-273: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

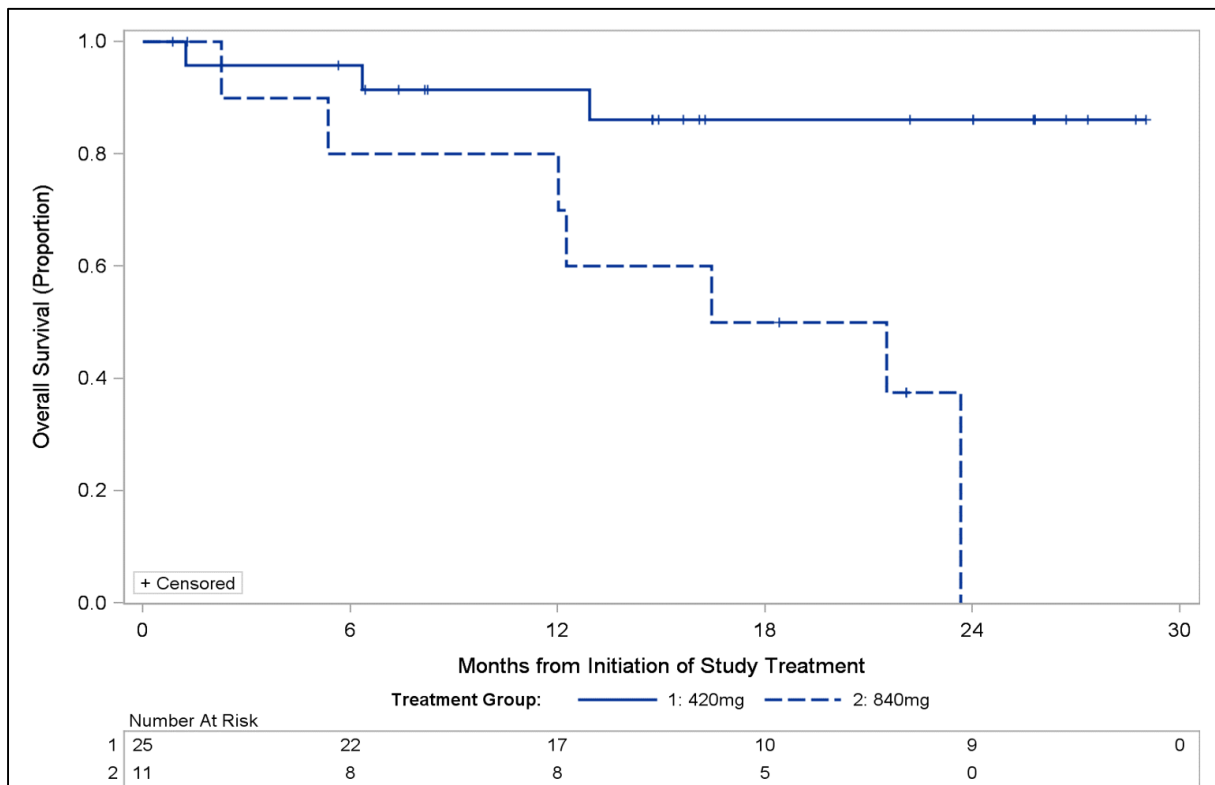
Studie	Kohorte	n (All Treated- Population)	Gesamtüberleben		
			Monate, median	95 %-KI	geschätzte Rate nach 24 Monaten ^a (95 %-KI)
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	n. e.	n. e.	96,2 (75,7 - 99,4)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	n. e.	n. e.	91,5 (70,0 - 97,8)
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	24	n. e.	n. e.	n. e.
	del17p-Population				
	Gesamtpopulation 420 mg	25	n. e.	n. e.	86,1 (62,5 – 95,3)

Studie	Kohorte	n (All Treated- Population)	Gesamtüberleben		
			Monate, median	95 %-KI	geschätzte Rate nach 24 Monaten ^a (95 %-KI)
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	n. e.	n. e.	96,2 (75,7 - 99,4)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	n. e.	n. e.	87,1 (75,8 - 93,3)
a: Kaplan-Meier-Methode. k. A.: keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht Quelle: [41] Table A.2.3.1; [134] Table C.2.3.1; [135] Table 1.1.1					



Quelle: [41] Figure A.2.3.1.2, Figure A.2.3.1.3

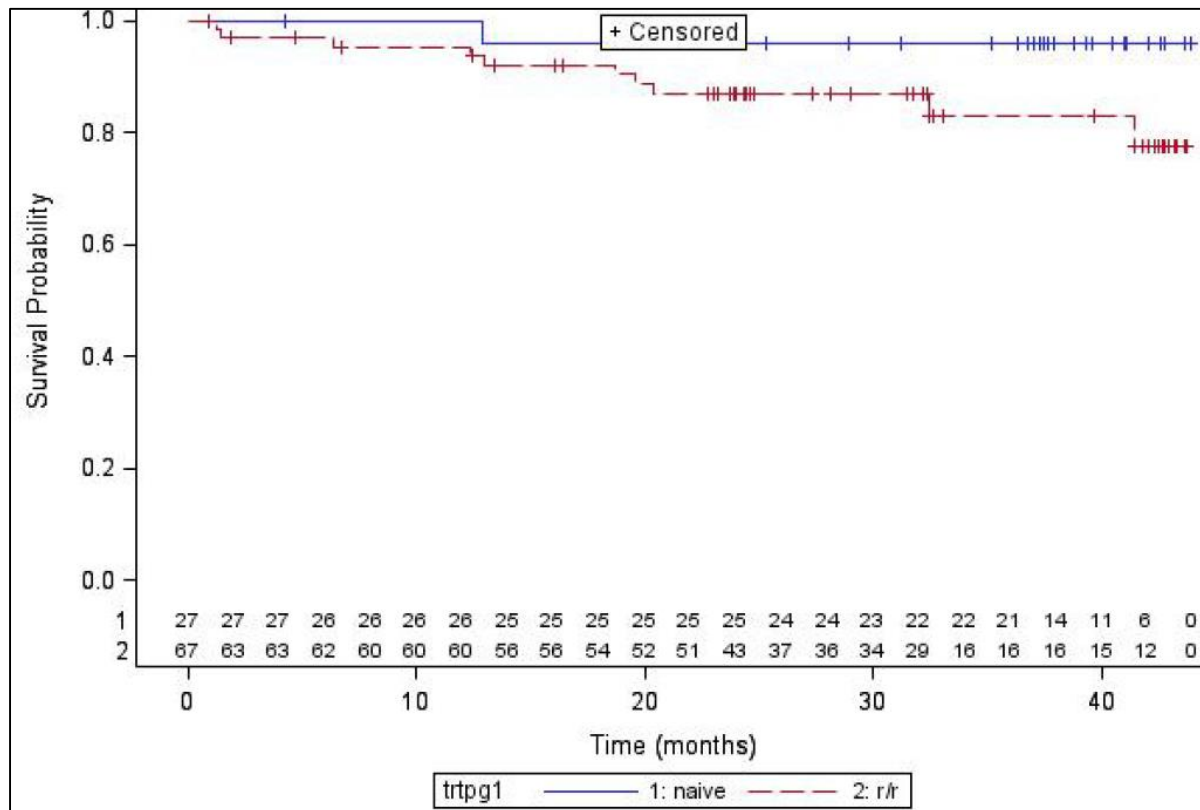
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für OS (therapienaiv und rezidivierend/refraktär) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen



Quelle: [134] Figure C.2.3.1.1

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für OS (del17p-Population) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen

Das Gesamtüberleben wurde für die Studie PCYC-1102-CA mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einem geschätzten medianen *Follow up* von 22,1 Monaten ermittelt. Zum Zeitpunkt der Analyse traten dabei eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23). Die geschätzte Überlebensrate bei therapienaiven Patienten betrug nach 24 Monaten 96,2 % (95 %-KI: 75,7 – 99,4), bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug sie nach 24 Monaten 91,5 % (95 %-KI: 90,0 – 97,8) und bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe konnte die Überlebensrate nach 24 Monaten nicht geschätzt werden. Studienteilnehmer, bei denen eine 17p-Deletion vorlag hatten nach 24 Monaten eine geschätzte Überlebensrate von 86,1 % (95 %-KI: 62,5 – 95,3) (Tabelle 4-273).



Quelle: [135] Figure 1.1.2

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für OS (PCYC-1103-CA) – weitere Untersuchungen

Für die *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA konnte nach einer medianen Studiendauer von 32,1 Monaten für therapie-naive und 26,6 Monaten für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer ebenfalls kein medianes Überleben berechnet werden (Abbildung 4-24). Die geschätzte Überlebensrate bei therapie-naiven Patienten betrug nach 24 Monaten 96,2 % (95 %-KI: 75,7 – 99,4), bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug sie nach 24 Monaten 87,1 % (95 %-KI: 75,8 – 93,3) (Tabelle 4-273).

4.3.2.3.3.2 Morbidität – 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 4-274: Operationalisierung von Morbidität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1102-CA	<u>Gesamtansprechrate</u>: komplettes Ansprechen (CR), CR mit unvollständiger Blutbild-Regeneration (Cri), partielles Ansprechen (PR) oder <i>nodal</i>-PR (nPR), und Gesamtansprechrate mit PRL (CR, Cri, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch den Prüfarzt; Definition der Response für CLL gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20] und für SLL gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [21]: CLL: CR: alle der folgenden Kriterien • keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ • Hb-Wert ≥ 11 g/L • absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4.000/\mu L$ Cri: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie PR: • ≥ 50 % Rückgang der Lymphozytenzahl von <i>Baseline</i> oder $\leq 4.000/\mu L$ und mind. Eines der folgenden Kriterien • ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. Eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb-Wert ≥ 11 g/L oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20]: mind. Eines der folgenden Kriterien: • neu Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • ≥ 50 % Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder ≥ 50 % Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • ≥ 50 % Vergrößerung der Leber oder der Milz • ≥ 50 % Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und $\geq 5 \times 10^9/L$) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): - Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder

Studie	Operationalisierung
	- Rückgang der Thrombozytenzahl $\geq 50\%$ oder unter $100 \times 10^9/L$ • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richters Syndrom) Ansprechen: Gesamtansprechrate (CR, Cri, nPR oder PR) und Gesamtansprechrate mit PRL (CR, Cri, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20]; CR: alle der folgenden Kriterien • keine signifikante Lymphadenopathie ($> 1,5\text{ cm}$) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ • Hb-Wert $\geq 11\text{ g/L}$ • Absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4.000/\mu L$ Cri: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie PR: • $\geq 50\%$ Rückgang der Lymphozytenzahl von <i>Baseline</i> oder $\leq 4.000/\mu L$ und mind. Eines der folgenden Kriterien • $\geq 50\%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50\%$ Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50\%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. Eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb-Wert $\geq 11\text{ g/L}$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> PRL: Lymphozytose nachweisbar, Lymphknoten und Leber oder Milz waren zur <i>Baseline</i> auswertbar mind. Eines der folgenden Kriterien • $\geq 50\%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50\%$ Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50\%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. Eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb $\geq 11\text{ g/L}$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> SLL: CR: <u>Lymphknoten:</u> a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; Masse jeglicher Größe zugelassen, solange PET-negativ

Studie	Operationalisierung
	b) FDG-avid oder PET-negativ variierend, Rückbildung zur normalen Größe über CT <u>Milz, Leber:</u> nicht ertastbar, keine Knoten mehr <u>Knochenmark:</u> nach wiederholter Biopsie keine Infiltration mehr; wenn nicht ermittelbar über eine Morphologie, dann negative Immunhistochemie PR: <u>Lymphknoten:</u> Rückgang der Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser (SPD) der sechs am stärksten vergrößerten Lymphknoten um $\geq 50\%$ a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; ≥ 1 PET-positiv von vorher betroffenen Regionen b) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Rückbildung über CT <u>Milz, Leber:</u> Rückgang der Knoten um $\geq 50\%$ des SPD, keine Größenzunahme <u>Knochenmark:</u> keine Berücksichtigung wenn positiv vor der Behandlung; Spezifikation des Zelltypen SD: <u>Lymphknoten:</u> a) FDG-avid oder PET- positiv vor der Behandlung; PET-positiv von vorher betroffenen Regionen, keine neuen betroffenen Regionen über CT oder PET b) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Keine Veränderungen in der Größe vorheriger Läsionen über CT <u>Progressionsfreies Überleben:</u> Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache (Ereignis); Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert, wenn kein adäquates <i>Baseline</i> oder <i>post-Baseline</i> Assessment vorlag und kein Versterben vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie dokumentiert wurde. Zum Zeitpunkt des letzten <i>post-Baseline</i> Assessment wurde zensiert, wenn Studienteilnehmer vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie kein Ereignis hatten oder ohne ein Ereignis die Therapie abgebrochen haben bevor sie eine nachfolgende Therapie erhalten haben. Definition der Krankheitsprogression für CLL gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [20] und für SLL gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [21]: CLL: mind. Eines der folgenden Kriterien: • neu Vergrößerung von Lymphknoten $> 1,5$ cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • $\geq 50\%$ Vergrößerung bestehender Lymphknoten ($> 1,5$ cm längster Durchmesser) oder $\geq 50\%$ Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Leber oder der Milz • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und $\geq 5 \times 10^9/L$) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): - Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder - Rückgang der Thrombozytenzahl $\geq 50\%$ oder unter $100 \times 10^9/L$ • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richters Syndrom) SLL: Rezidierte Erkrankung oder PD: <u>Lymphknoten:</u> neue Manifestation $> 1,5$ cm in jeglicher Axis, $\geq 50\%$ Zunahme der SPD bei ≥ 1 Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme des längsten Durchmesser eines vorherigen Knoten > 1 cm der kürzesten Axis; PET positive Manifestation (über FDG-avid

Studie	Operationalisierung
	oder bereits vor der Behandlung) <u>Milz, Leber:</u> Größenzunahme > 50% vom Nadir des SPD vorheriger Läsionen <u>Knochenmark:</u> Rezidiv oder neue Manifestation <u>Zeit bis zum Ansprechen:</u> Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum initialen (bis erstes dokumentiertes PR), zum besten (bis erstes dokumentiertes PR oder CR) oder zum kompletten (bis erstes dokumentiertes CR) dokumentierten Ansprechen, von Studienteilnehmern mit mindestens einer PR. <u>Ansprechdauer:</u> Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR, Cri, nPR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Eintritt des Todes (Ereignis), von Studienteilnehmern mit CR, Cri, nPR oder PR vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie. Es wurden die gleichen Zensierungsregeln angewandt wie bei PFS.
PCYC-1103-CA	siehe PCYC-1102-CA
CR: <i>Complete Response</i> (komplettes Ansprechen); CRi: CR mit unvollständiger Blutbild-Regeneration; FDG: [18F]-fluorordeoxyglucose; Hb: Hämoglobin; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; IWG: <i>International Working group</i>; nPR: <i>Nodular Partial Response</i> (nodulares partielles Ansprechen); PD: <i>Progressive Disease</i> (Krankheitsprogression); PET: Positronen-Emissionstomographie; PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); PR: <i>Partial Response</i> (partielles Ansprechen); PRL: <i>Partial Response with Lymphocytosis</i> (partielles Ansprechen mit Lymphozytose); SPD: <i>Sum of the Product of the Tumor Diameters</i>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Das Verzerrungspotenzial der Morbiditätsparameter *Gesamtansprechrates*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Ansprechdauer* und *Progressionsfreies Überleben* wird zusammenfassend beschrieben, da die Bewertung dieser Response-Endpunkte auf Basis der gleichen Erhebungs-Kriterien erfolgt und somit keine Unterschiede in der Bewertung zu beobachten sind.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

Gesamtansprechrates

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

Tabelle 4-275: Ergebnisse für Gesamtansprechrates, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (All Treated- Population)	Gesamtansprechrates		Gesamtansprechrates mit PRL	
			n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	19 (70,4)	49,8-86,2	23 (85,2)	66,3-95,8
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	21 (77,8)	57,7-91,4	25 (92,6)	75,7-99,1
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	24	19 (79,2)	57,8-92,9	22 (91,7)	73,0-99,0
	del17p-Population					
	Gesamtpopulation 420 mg	25	16 (64,0)	42,5–82,0	22 (88,0)	68,8–97,5
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	23 (85,2)	66,3-95,8	k. A.	k. A.
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	63 (94,0)	85,4-98,3	k. A.	k. A.

k. A.: Keine Angabe; PRL: *Partial Response with Lymphocytosis* (partiellles Ansprechen mit Lymphozytose)
 Quelle: [41] Table A.2.1.1.1; [134] Table C.2.1.1.1; [135] Table 1.2.1.1

In der Studie PCYC-1102 zeigten therapienaive Studienteilnehmer unter der Gabe von Ibrutinib eine Gesamtansprechrates (CR, CRi, PR, nPR) von 70,4 % (95 %-KI: 49,8 - 86,2) (Tabelle 4-275). Die Gesamtansprechrates mit Lymphozytose (PRL) betrug dabei 85,2 % (95 %-KI: 66,3 - 95,8). Bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern wurde eine Gesamtansprechrates von 77,8 % (95 %-KI: 57,7 - 91,4) und eine Gesamtansprechrates mit Lymphozytose von 92,6 % (95 %-KI: 75,7 - 99,1) beobachtet. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug die Gesamtansprechrates 79,2 % (95 %-KI: 57,8 - 92,9) und die Gesamtansprechrates mit Lymphozytose 91,7 % (95 %-KI: 73,0 - 99,0). Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine Gesamtansprechrates von 64,0 % (95 %-KI: 42,5 - 82,0) und eine Gesamtansprechrates mit Lymphozytose von 88,0 % (95 %-KI: 68,8 – 97,5).

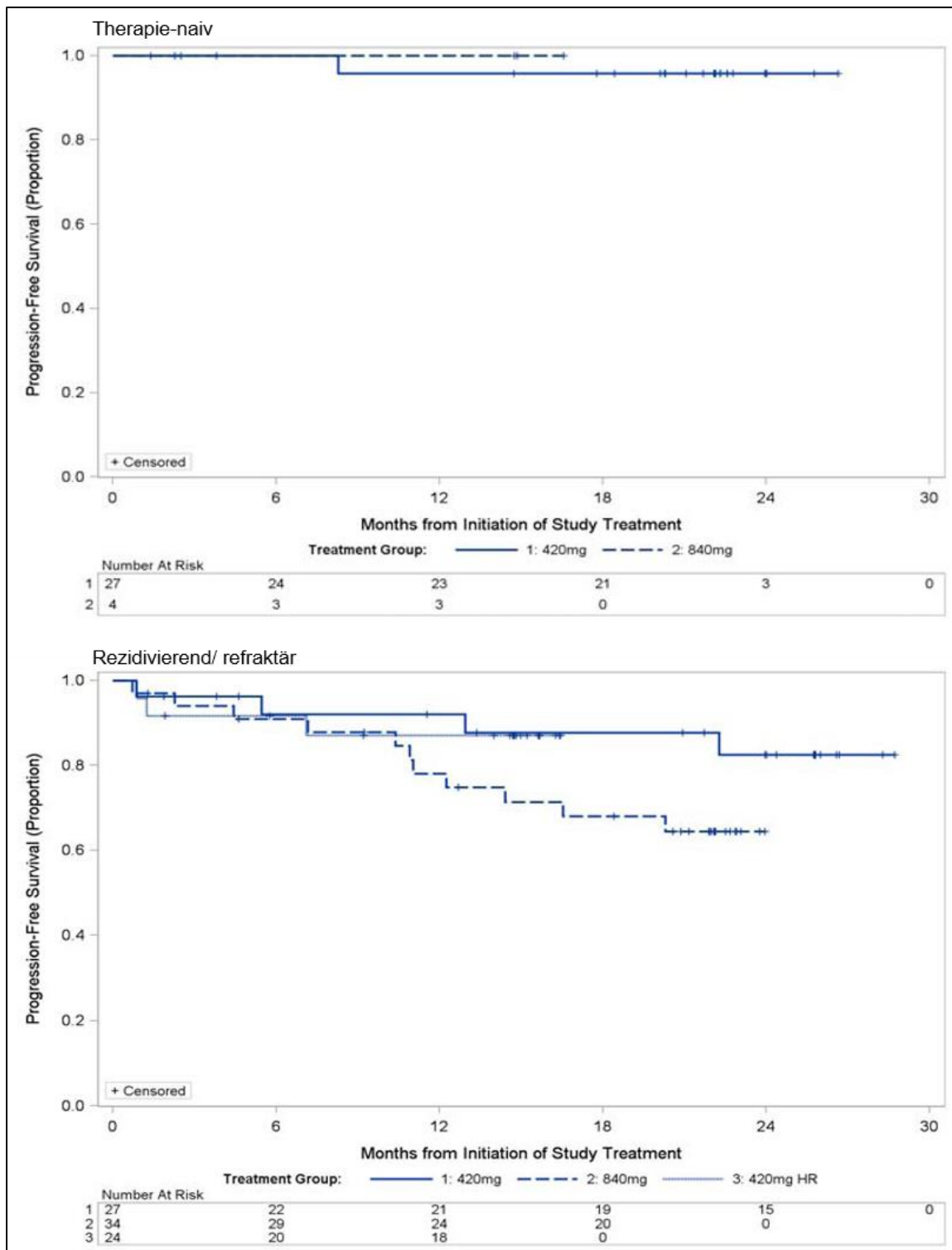
In der *Follow up*-Studie PCYC-1103 wurde unter den therapienaiven Studienteilnehmern eine Gesamtansprechrates von 85,2 % (95 %-KI: 66,3 – 95,8) beobachtet und unter den rezidivierenden/refraktären Teilnehmer eine Rate von 94,0 % (95 %-KI: 85,4 – 98,3) (Tabelle 4-275).

Progressionsfreies Überleben

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

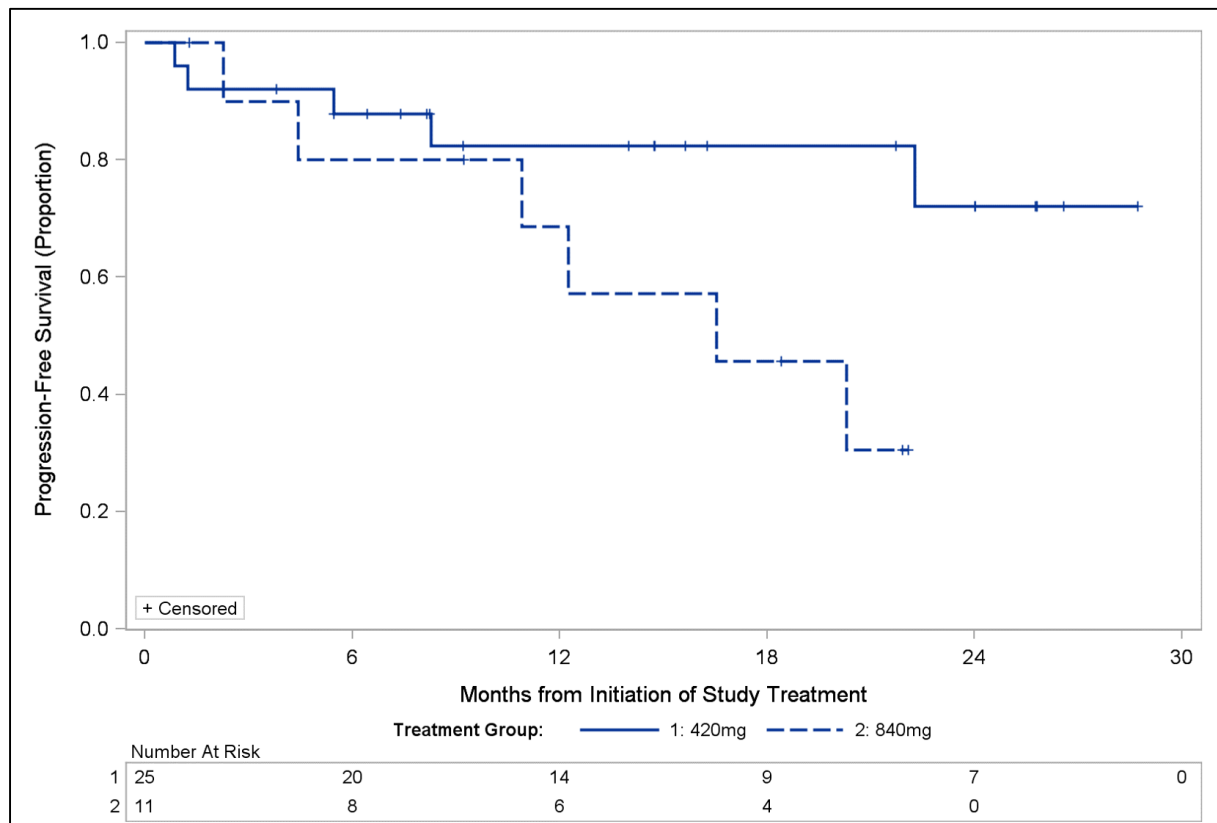
Tabelle 4-276: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (All Treated-Population)	Progressionsfreies Überleben		
			Monate, median	95 %-KI	geschätzte Rate nach 24 Monaten ^a (95 %-KI)
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	n. e.	n. e.	95,8 (73,9-99,4)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	n. e.	n. e.	82,6 (59,6-93,2)
	rezidivierend/refraktär (<i>High Risk</i>) 420 mg	24	n. e.	n. e.	n. e.
	del17p-Population				
	Gesamtpopulation 420 mg	25	n. e.	22,3–n. e.	72,0 (41,2–88,0)
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	n. e.	n. e.	95,8 % (73,9-99,4)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	n. e.	32,9–n. e.	78,4 % (65,6-86,9)
a: Kaplan-Meier-Methode.					
k. A.: Keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht					
Quelle: [41] Table A.2.2.1; [134] Table C.2.2.1; [135] Table 1.3.1					



Quelle: [41] Figure A.2.1.3, Figure A.2.2.1.3

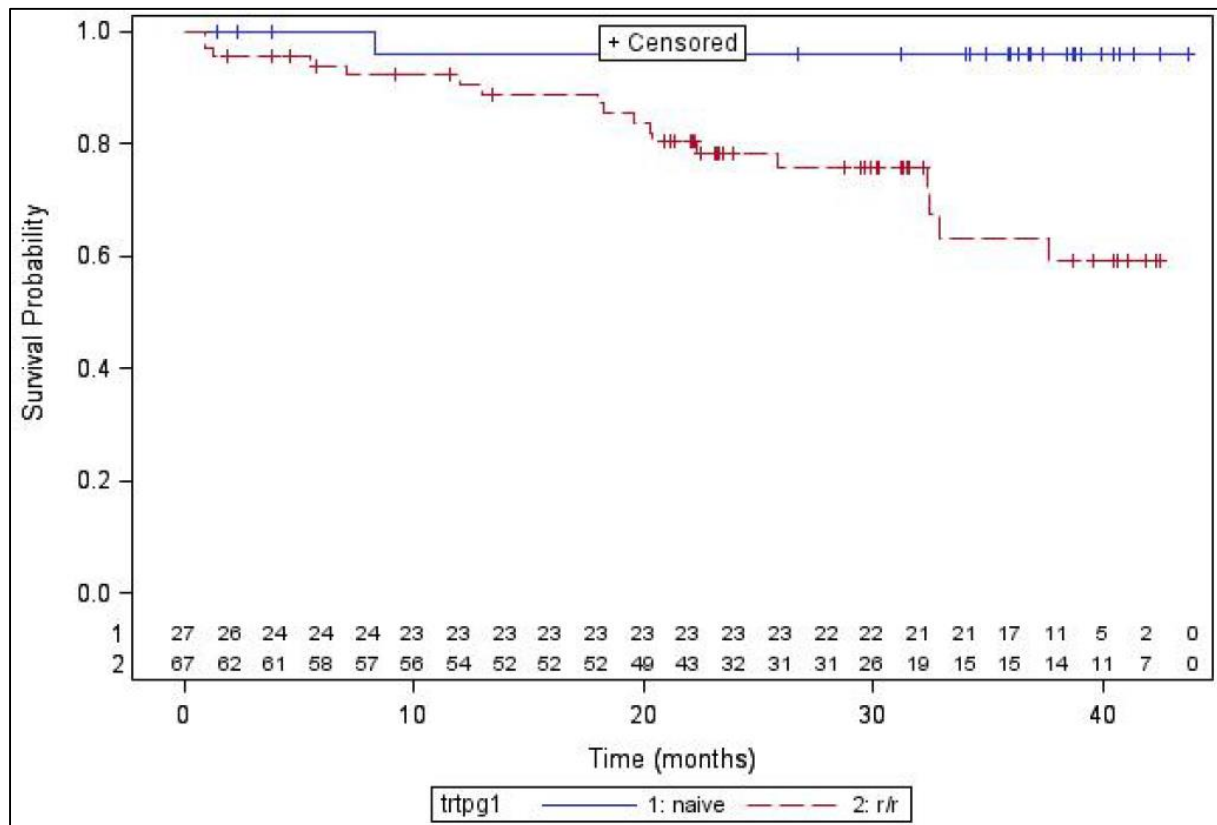
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (therapienaiv und rezidivierend/refraktär) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen



Quelle: [134] Figure C.2.2.1.1

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (del17p-Population) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen

Das Progressionsfreie Überleben wurde für die Studie PCYC-1102-CA mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einer medianen Studiendauer von 22,1 Monaten berechnet. Im Median wurde dabei das Progressionsfreie Überleben nicht erreicht (95 %-KI: n. e. - n. e. für therapienaive, rezidivierende/refraktäre und rezidivierende/refraktäre Hochrisikopatienten, (95 %-KI): 22,3 - n. e. für del17p-Population) (Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26). Das geschätzte Progressionsfreie Überleben betrug dabei nach 24 Monaten bei therapienaiven Patienten 95,8 % (95 %-KI: 73,9 - 99,4) und bei rezidivierenden/refraktären Patienten 82,6 % (59,6 - 93,2). Für rezidivierende/refraktäre Patienten der Hochrisikogruppe konnte das geschätzte Progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten nicht berechnet werden. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine geschätzte Progressionsfreie Überlebensrate von 72,0 % (95 %-KI: 41,2 – 88,0) (Tabelle 4-276).



Quelle: [135] Figure 1.3.2

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (PCYC-1103-CA) – weitere Untersuchungen

Im *Follow up* (Studie PCYC-1103-CA) wurde nach einer medianen Studiendauer von 32,1 Monaten für therapienaive und 26,6 Monaten für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer das Progressionsfreie Überleben im Median ebenfalls nicht erreicht (Abbildung 4-27). Das geschätzte Progressionsfreie Überleben betrug dabei nach 24 Monaten bei therapienaiven Patienten 95,8 % (95 %-KI: 73,9 – 99,4) und bei rezidivierenden/refraktären Patienten 78,4 % (95 %-KI: 65,6 – 86,9) (Tabelle 4-276).

Zeit bis zum Ansprechen

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

Tabelle 4-277: Ergebnisse für Zeit bis zum initialen/besten/kompletten Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (All Treat- ed-Popu- lation) ^a	Zeit bis zum Ansprechen					
			initial		beste		komplett	
			Mo- nate, median	95 %- KI	Mo- nate, median	95 %- KI	Mo- nate, median	95 %- KI
PCYC- 1102- CA	therapienaiv 420 mg	19	1,84	1,84 - 4,60	7,13	1,84 - 7,39	12,35	7,13 - 15,64
	rezidivie- rend/refraktär 420 mg	21	1,84	-	7,36	4,60 - 11,20	7,90	4,60 - 11,20
	rezidivie- rend/refraktär (<i>High Risk</i>) 420 mg	19	1,87	1,84 - 2,23	4,60	1,94 - 7,39	-	-
	del17p-Population							
	Gesamtpopulation 420 mg	16	1,9	1,8 - 4,6	6,3	3,4 - 11,1	12	11,2 - 13,7
PCYC- 1103- CA	therapienaiv 420 mg	23	1,87	1,8 - 4,6	7,39	4,6 - 15,6	k. A.	k. A.
	rezidivie- rend/refraktär 420 mg	63	1,84	1,8 - 1,9	6,29	4,6 - 10,2	k. A.	k. A.
a: Anzahl der Studienteilnehmer, die auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben.								
k. A.: Keine Angabe								
Quelle: [41] Table A.2.1.4; [134] Table C.2.1.4; [135] Table 1.2.3								

Von Studienteilnehmern der Studie PCYC-1102-CA, die auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben (mindestens ein PR), wurde die Zeit bis zum initialen, besten und kompletten Ansprechen dokumentiert (Tabelle 4-277). Unter den therapienaiven Studienteilnehmern wurde eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,84 Monaten (95 %-KI: 1,84 - 4,60) beobachtet. Die Zeit bis zum partiellen oder kompletten (besten) Ansprechen betrug dabei im Median 7,13 Monate (95 %-KI: 1,84 - 7,39) und ein komplettes Ansprechen wurde im Median nach 12,35 Monaten (95 %-KI: 7,13 - 15,64) erreicht. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer wurde eine mediane Zeit von 1,84 Monaten bis zum initialen Ansprechen dokumentiert. Das beste Ansprechen wurde im Median nach 7,36 Monaten (95 %-KI: 4,60 - 11,20) erreicht. Die Zeit bis zum kompletten Ansprechen betrug im Median 7,90 Monate (95 %-KI: 4,60 - 11,20). Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug der Zeitraum bis zum initialen Ansprechen im Median 1,87 Monate (95 %-KI: 1,84 - 2,23). Das beste Ansprechen wurde nach 4,60 Monaten im Median (95 %-KI: 1,94 - 7,39) erreicht. Ein komplettes Ansprechen wurde in dieser Gruppe von keinem Teilnehmer erreicht. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten ein initiales Ansprechen im Median nach 1,9 Monaten (95 %-KI: 1,8 - 4,6) und das beste Ansprechen nach 6,3 Monaten (95 %-KI: 3,4 - 11,1). Ein komplettes Ansprechen wurde für Studienteilnehmer, die eine 17p-Deletion aufwiesen, im Median nach 12 Monaten (95 %-KI: 11,2 - 13,7) beobachtet.

In der *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA zeigten therapienaive Teilnehmer eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,87 Monaten (95 %-KI: 1,8 – 4,6 Monate) (Tabelle 4-277). Die Zeit bis zum besten Ansprechen betrug dabei im Median 7,39 Monate (95 %-KI: 4,6 – 15,6 Monate). Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer wurde eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,84 Monaten (95 %-KI: 1,8 – 1,9 Monate) und bis zum besten Ansprechen von im Median 6,29 Monate (95 %-KI: 4,6 – 10,2 Monate) beobachtet.

Ansprechdauer

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

Tabelle 4-278: Ergebnisse für Ansprechdauer, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (All Treated-Population) ^a	Ansprechdauer	
			Monate, median	95 %-KI
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	19	n. e.	n. e.
	rezidivierend/refraktär 420 mg	21	n. e.	n. e.
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	19	n. e.	n. e.
	del17p-Population			
	Gesamtpopulation 420 mg	16	n. e.	17,1 - n. e.
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	23	n. e.	n. e. - n. e.
	rezidivierend/refraktär 420 mg	63	n. e.	35,9 - n. e.
a: Anzahl der Studienteilnehmer, die auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben. k. A.: Keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht Quelle: [41] Table A.2.1.3; [134] Table C.2.1.3; [135] Table 1.2.2				

Nach einer medianen Studiendauer von 22,1 Monaten in der Studie PCYC-1102-CA wurde zum Zeitpunkt der Analyse in keiner der Teilnehmergruppen die mediane Ansprechdauer erreicht (95 %-KI: n. e. - n. e. für therapienaive, rezidivierende/refraktäre und rezidivierende/refraktäre Hochrisikopatienten, (95 %-KI): 17,1 - n. e. für del17p-Population).

Auch im *Follow up* (Studie PCYC-1103-CA) wurde die mediane Ansprechdauer nach einer medianen Studiendauer von 32,1 Monaten für therapienaive und 26,6 Monaten für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer nicht erreicht (Tabelle 4-278).

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

4.3.2.3.3 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-279: Operationalisierung von Nebenwirkungen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1102-CA	<u>unerwünschte Ereignisse:</u> Die Schwere folgender unerwünschter Ereignisse (UE) wurden nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> (NCI CTC) (Version 4.03) klassifiziert: • <u>Übersicht über Gesamthäufigkeiten unerwünschter Arzneimittelereignisse</u> • unerwünschte Ereignisse • schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • $UE \geq \text{CTC-Grad } 3$ • Dosis-Modifikationen: • ausgelassene Dosis, Dosis-Reduzierungen oder Studienabbruch • Anteil an Studienteilnehmer mit einer fehlenden Dosis, Anzahl an fehlenden Dosen pro Studienteilnehmer, Dauer der fehlenden Dosen, Anzahl an Studienteilnehmern mit Dosis-Reduzierungen, Anzahl der Dosis-Reduzierungen pro Studienteilnehmer • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT)</u> • SUE • $UE \geq \text{CTC-Grad } 3$ • <u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> • schwere Blutung: intrakranielle Blutungen jeglicher Schwere (einschließlich Subdural-, Epiduralhämatome und intrazerebraler Blutungen), intraokulare Blutungen welche einen Sehverlust nach sich ziehen, Blutungen $\geq \text{CTC-Grad } 3$, die Notwendigkeit der Transfusion von ≥ 2 Einheiten roter Blutkörperchen oder eine entsprechende Menge des gesamten Blutes, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes.

Studie	Operationalisierung
PCYC-1103-CA	siehe PCYC-1102-CA Zum derzeitigen Zeitpunkt keine Ergebnisse verfügbar: • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT)</u> • <u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> Zum derzeitigen Zeitpunkt zur Verfügung stehende Ergebnisse: • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten nicht hämatologischen unerwünschten Ereignisse</u> • UE $\geq$ CTC-Grad 3 • <u>zeitliches Auftreten der unerwünschten Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel</u>
NCI CTC: National Cancer Institute Common Terminology Criteria; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

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

Tabelle 4-280: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (Safety-Population)	Gesamthäufigkeit Studienteilnehmer mit UE, n (%)					
			jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	Dosis-Modifikation
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	27 (100)	8 (29,6)	3 (11,1)	0 (0,0)	14 (51,9)	21 (77,8) ^a 1 (3,7) ^b
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	27 (100)	14 (51,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	18 (66,7)	22 (81,5) ^a 3 (11,1) ^b
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	24	24 (100)	13 (54,2)	3 (12,5)	2 (8,3)	18 (75)	19 (79,2) ^a 5 (20,8) ^b
	del17p-Population							
	Gesamtpopulation 420 mg	25	25 (100)	11 (44,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	15 (60,0)	1 (4,0)
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	27 (100)	10 (37)	4 (14,8)	1 (3,7)	17 (63,0)	k. A.
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	67 (100)	47 (70,1)	11 (16,4)	7 (10,4)	55 (82,1)	k. A.

a: Studienteilnehmer mit ≥ 1 fehlenden Dosis; b: Studienteilnehmer mit ≥ 1 Dosisreduktion.
CTC: *Common Terminology Criteria*; k. .A.: Keine Angabe; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: [41] Table A.3.1.2.1, Table A.3.1.1.1, Table 10; [134] Table C.3.1.1.1; [135] Table 1.4.1

Tabelle 4-281: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

Studie	PT	n (%)			n (del17p-Population) n (%)
		therapienaiv 420 mg	rezidivierend/ refraktär 420 mg	rezidivierend/ refraktär (High Risk)	Gesamtpopulation 420 mg
PCYC-1102-CA	n (Safety-Population)	(n = 27)	(n = 27)	(n = 24)	(n = 25)
	SUE				
	Pneumonie	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (12,5)	1 (4) ^b
	Vorhofflimmern	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	0 (0)

Studie	PT	n (%)			n (del17p-Population) n (%)
		therapienaiv 420 mg	rezidivierend/ refraktär 420 mg	rezidivierend/ refraktär (High Risk)	Gesamt- population 420 mg
	Cellulitis	0 (0)	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
	Sinusitis	0 (0)	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
	Fiebrige Neutropenie	0 (0)	1 (3,7)	1 (4,2)	2 (8,0)
	UE ≥ CTC-Grad 3				
	Neutropenie	1 (3,7)	2 (7,4)	5 (20,8)	3 (12,0)
	Pneumonie	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (12,5)	1 (4) ^b
	Thrombozytopenie	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (12,5)	2 (8,0)
	Diarrhoe	3 (11,1)	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)
	Hypertension	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (12,5)	3 (12,0)
	Dehydrierung	0 (0)	2 (7,4)	2 (8,3)	1 (4)
	Fiebrige Neutropenie	0 (0)	1 (3,7)	1 (4,2)	2 (8,0)
	Hyponatriämie	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Asthenie	0 (0)	2 (7,4)	1 (4,2)	0 (0)
	Vorhofflimmern	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	0 (0)
	Cellulitis	0 (0)	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
	Fatigue	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	1 (4)
	Sinusitis	0 (0)	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
PCYC-1103-CA	n (Safety-Population)	(n = 27)	(n = 67)	k. A.	k. A.
	SUE				
	Pneumonie	1 (3,7)	14 (20,9)	k. A.	k. A.
	Vorhofflimmern	1 (3,7)	6 (9,0)		
	Sepsis	0 (0,0)	5 (7,5)		
	Hypertonie	2 (7,4)	0 (0,0)		
	UE ≥ CTC-Grad 3				
	Hypertonie	7 (25,9)	15 (22,4)	k. A.	k. A.
	Pneumonie	3 (3,7)	13 (19,4)		
	Neutropenie	3 (3,7)	11 (16,4)		
	Vorhofflimmern	3 (3,7)	6 (9,0)		
	Diarrhoe	4 (14,8)	3 (4,5)		
	Thrombozytopenie	3 (3,7)	5 (7,5)		

Studie	PT	n (%)			n (del17p-Population) n (%)
		therapienaiv 420 mg	rezidivierend/ refraktär 420 mg	rezidivierend/ refraktär (High Risk)	Gesamt- population 420 mg
	Fatigue	3 (3,7)	4 (6,0)		
	Sepsis	0 (0,0)	5 (7,5)		
	Cellulitis	0 (0,0)	4 (6,0)		
	Dehydrierung	0 (0,0)	4 (6,0)		
	Zunahme der Lym- phozyten	0 (0,0)	4 (6,0)		
	Hyponatriämie	3 (11,1)	0 (0,0)		
a: Es werden sämtliche UE aufgeführt, die in mindestens einer Kohorte mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aufgetreten sind. b: viral bedingte Pneumonie. CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; k. A.: Keine Angabe; PT: <i>Preferred Term</i> , SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [41] Table A.3.1.6.2, Table A.3.1.2.5; [134] Table C.3.1.2.5, Table C.3.1.6.2, [135] Table 1.4.2					

Tabelle 4-282: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (Safety-Population)	Schwere Blutungen n (%)
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	0 (0,0)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	2 (7,4)
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	24	0 (0,0)
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	6 (22,2)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	10 (14,9)
k. A.: Keine Angabe Quelle: [41] Table 39, Liste A.3.1.8, [135] Table 1.4.3			

In der Studie PCYC-1102-CA wurde bei allen Studienteilnehmern (100 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, welches in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (*Treatment Emergent*). In der Population der terapienaiven Personen wurde bei 29,6 % der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet (Tabelle 4-280). Dabei traten bei terapienaiven Teilnehmern keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf (Tabelle 4-281).

Bei 51,9 % der rezidivierenden/refraktären und bei 54,2 % der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet (Tabelle 4-280). Bei 7,4 % der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer trat als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Vorhofflimmern auf (Tabelle 4-281). In der Gruppe der rezidivierenden/refraktären Hochrisikopatienten traten mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf. Drei Studienteilnehmer (12,5 %) erlitten eine Pneumonie und bei jeweils zwei Studienteilnehmern (jeweils 8,3 %) trat eine Cellulitis bzw. eine Sinusitis auf.

Der Anteil jener, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten, lag in der Gruppe der terapienaiven Teilnehmern bei 11,1 % (Tabelle 4-280). Bei zwei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Gruppe (7,4 %) und bei drei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe (12,5 %) führte ein unerwünschtes Ereignis zum Absetzen des Studienarzneimittels.

Keiner der Studienteilnehmer der terapienaiven Gruppe verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels (Tabelle 4-280). Bei einem Teilnehmer (3,7 %) der rezidivierenden/refraktären Gruppe und bei zwei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe (8,3 %) war dies der Fall.

Bei 51,9 % der therapienaiven Teilnehmer, 66,7 % der rezidivierenden/refraktären Gruppe und bei 75 % der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet (Tabelle 4-280). Hierbei traten Diarrhoe (11,1 %), Hypertension (7,4 %) und Hyponatriämie (7,4 %) mit einer Häufigkeit über 5 % bei den therapienaiven Teilnehmern auf. In der Gruppe der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer traten eine Neutropenie, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Dehydrierung, Asthenie, Vorhofflimmern und Fatigue bei jeweils zwei Teilnehmern (je 7,4 %) auf. Teilnehmer der Hochrisikogruppe erlitten mit einer Häufigkeit über 5 % eine Neutropenie (20,8 %), Thrombozytopenie (12,5 %), Hypertension (12,5 %), Dehydrierung (8,3 %), Pneumonie (12,5 %), Cellulitis (8,3 %) und Sinusitis (8,3 %).

Bei 21 (77,8 %) der therapienaiven Studienteilnehmer wurde mindestens eine Dosis ausgelassen und bei einem therapienaiven Studienteilnehmer (3,7 %) wurde mindestens eine Dosis reduziert. Mindestens eine fehlende Dosis wurde auch bei 22 (81,5 %) der rezidivierenden/refraktären und bei 19 (79,2 %) der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe dokumentiert. Drei Teilnehmer der rezidivierenden/refraktären Studiengruppe (11,1 %) und 5 Teilnehmer (20,8 %) der Hochrisikogruppe erhielten mindestens eine reduzierte Dosis des Medikaments.

Bei keinem der therapienaiven Studienteilnehmer und bei keinem Teilnehmer der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe waren schwere Blutungen zu beobachten, welche von besonderem Interesse sind (Tabelle 4-281). Dieses unerwünschte Ereignis trat bei zwei Teilnehmern (7,4 %) der rezidivierenden/refraktären Population auf.

Bei der separaten Analyse der Nebenwirkungen für die Studienteilnehmer, die eine 17p-Deletion aufwiesen, wurde bei 44 % der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet (Tabelle 4-280). Bei 8 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion trat eine fiebrige Neutropenie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (Tabelle 4-281). Bei 8 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion führte ein unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Therapie (Tabelle 4-280). Ein Studienteilnehmer mit 17p-Deletion (4 %) verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels (Tabelle 4-280). Bei 60,0 % der Teilnehmer der del17p-Subgruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet (Tabelle 4-280). Hierbei traten Neutropenie (12 %), Hypertension (12 %), Thrombozytopenie (8,0 %) und fiebrige Neutropenie (8 %) mit einer Häufigkeit von über 5 % auf (Tabelle 4-281).

In der *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA traten bei den therapienaiven Studienteilnehmern (n = 27) und bei den rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern (n = 67) unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von jeweils 100 % auf (Tabelle 4-280). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 37 % (n = 10) der therapienaiven und bei 70,1 % (n = 47) der rezidivierenden/refraktären Teilnehmer beobachtet. Bei den therapienaiven Teilnehmern trat dabei eine Hypertonie (7,4 %) am häufigsten (< 5 %) und bei den rezidivierenden/refraktären Pneumonien (20,9 %), Vorhofflimmern (9,0 %) und eine Sepsis (7,5 %) auf.

Der Anteil von Studienteilnehmern, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten, lag in der Gruppe der therapienaiven Teilnehmern bei 14,8 % (n = 4) (Tabelle 4-280). Bei elf Teilnehmern (16,4 %) der rezidivierenden/refraktären Gruppe führte ein unerwünschtes Ereignis zum Absetzen des Studienarzneimittels. Bei einem Studienteilnehmer (3 %) der therapienaiven und bei sieben Studienteilnehmern (10,4 %) der rezidivierenden/refraktären Population führten die unerwünschten Ereignisse zum Tod (Tabelle 4-280). Bei 63 % (n = 17) der therapienaiven Teilnehmer und bei 82,1 % (n = 55) der rezidivierenden/refraktären Gruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet (Tabelle 4-280). Am häufigsten war dabei unter den therapienaiven Studienteilnehmern eine Hypertonie (25,9 %), Diarrhoe (14,8 %) und eine Hyponatriämie (11,1 %) zu beobachten. Bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe traten mit einer Häufigkeit > 5 % eine Hypertonie (22,4 %), Pneumonie (19,4 %), Neutropenie (16,4 %), Vorhofflimmern (9,0 %), Thrombozytopenie und Sepsis (jeweils 7,5 %), Fatigue, Cellulitis, Dehydrierung und eine Zunahme der Lymphozyten (jeweils 6,0 %) auf.

Schwere Blutungen, welche von besonderem Interesse sind, waren in beiden Gruppen zu beobachten. Unter den therapienaiven Studienteilnehmern mit einer Häufigkeit von 22,2 % (n = 6) und bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe mit 14,9 % (n = 10).

4.3.2.3.3.4 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.

In den Studien PCYC-1102-CA/PCYC-1103-CA wurden für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben* und *Gesamtansprechrate* Analysen der präspezifizierte Subgruppen durchgeführt. Die genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, *Baseline* Zytopenie, RAI-Stadium, *Baseline ECOG Performance*-Status, *Baseline* LDH, *Bulky Disease* (Tumormasse), del17p, del11q, IgVH, ZAP-70 und β_2 -Mikroglobulin dargestellt. Vergleiche der Subgruppen wurden anhand des *Log Rank test*, außer für ORR mittels *Fisher's exact test*, durchgeführt.

Für die Endpunkte *Zeit bis zum Ansprechen*, *Ansprechdauer* und *Nebenwirkungen* liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor.

Tabelle 4-283: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate (p-Werte^a)

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben (n=94)	Progressionsfreies Überleben (n=94)	Gesamtansprechrate (n=94)
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,14	0,09	0,47
Geschlecht (m, w)	0,82	0,99	>0,99
Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)	0,37	0,68	0,48
Baseline Zytopenie (Ja/ Nein)	0,65	0,30	0,46
RAI-Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,92	0,68	0,72
Baseline ECOG Performance-Status (0 vs. ≥ 1)	0,10	0,01	0,27
Baseline LDH (< 350 U/l vs. ≥ 350 U/l)	0,002	0,0002	>0,99
Bulky Disease (Tumormasse) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,01	0,01	0,71
del17p (ja vs. nein)	0,03	<0,0001	0,68
del11q (ja vs. nein)	0,32	0,70	0,19
IgVH (mutiert vs. nicht-mutiert)	0,84	0,28	0,68
ZAP70 (methyliert vs. nicht-methyliert)	0,98	0,78	>0,99
β_2-Mikroglobulin ($\leq 3,0$ mg/L vs. $> 3,0$ mg/L)	0,08	0,01	0,26
a: p-Werte wurden anhand des <i>Log Rank-Test</i> ermittelt, außer ORR mittels <i>Fisher's exact test</i> . Quelle: [135] Table 1.5.1			

Für die Subgruppe Alter traten für die Endpunkte Gesamtüberleben ($p = 0,14$) und Progressionsfreies Überleben ($p = 0,09$) Hinweise auf Subgruppenunterschiede auf. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte die Subgruppe *Baseline ECOG Performance-Status* einen Hinweis ($p = 0,10$) und für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ($p = 0,01$) einen Beleg für einen Unterschied. Des Weiteren ergaben die Subgruppenanalysen für *Baseline LDH* ($p = 0,002$; $p = 0,0002$), *Bulky Disease* (Tumormasse) ($p = 0,01$; $p = 0,01$) und *del17p* ($p = 0,03$; $p < 0,0001$) für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben Belege für einen Unterschied. Für die Gesamtansprechrate lag ein Hinweis auf Subgruppenunterschiede durch *del11p* ($p = 0,19$) vor.

Für die Subgruppenkategorie β_2 -Mikroglobulin wurde ein Hinweis ($p = 0,08$) beim Gesamtüberleben und ein Beleg ($p = 0,01$) beim Progressionsfreiem Überleben für einen Unterschied gefunden.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen für die Subgruppen mit einem p -Wert $\leq 0,2$ noch keine detaillierten Ergebnisse für die Subgruppen vor.

Es liegt nur eine nichtrandomisierte, einarmige klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Mortalität

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*/ Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. *Physician's Choice* vs. Idelalisib + Ofatumumab

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA zum Datenschnitt von neun Monaten Nachbeobachtungszeit und OMB114242 einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Studienteilnehmer die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer Verringerung des Sterberisikos um 90 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,10 (0,02; 0,43); $p = 0,002$].

Eine Netzwerk-Meta-Analyse des Gesamtüberlebens zwischen der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und der Studie OMB114242 bzw. der Studie GS-1101 über den Brückenkomparator Ofatumumab, zeigte eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 %-Credible Interval): 0,26 (0,11; 0,61); $P(\text{HR} < 1) = 100 \%$] bzw. einer Idelalisib + Ofatumumab-Kombinationstherapie [HR (95 %-Credible Interval): 0,52 (0,24; 1,14); $P(\text{HR} < 1) = 94,8 \%$] (Tabelle 4-246).

Morbidität

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*/ Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. *Physician's Choice* vs. Idelalisib + Ofatumumab

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA zum Datenschnitt von 9 Monaten Nachbeobachtungszeit und OMB114242 einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten, gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes um 97 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,03 (0,01; 0,1); $p < 0,0001$]. Die Sensitivitätsanalyse mit der nicht für die Studie OMB114242 adjustierten Studienpopulation bestätigt die Ergebnisse [HR (95 %-KI): 0,07 (0,04; 0,13); $p < 0,0001$].

Eine Netzwerk-Meta-Analyse des progressionsfreien Überlebens zwischen der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und OMB114242 bzw. der Studie GS-1101 mit dem Brückenkomparator Ofatumumab zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 %-Credible Interval): 0,06 (0,04; 0,1); $P(\text{HR} < 1) = 100 \%$] bzw. Idelalisib + Ofatumumab-Kombinationstherapie [HR (95 %-Credible Interval): 0,34 (0,24; 0,65); $P(\text{HR} < 1) = 100\%$] (Tabelle 4-253).

Nebenwirkungen

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*

Im indirekten Vergleich der Studie OMB114242 gegen PCYC-1112-CA konnte bezüglich der Nebenwirkungen kein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiten in der Studie PCYC-1112-CA ist das Ergebnis des indirekten Vergleichs zuungunsten von Ibrutinib verzerrt. Bei zeitadjustierten Analysen der unerwünschten Ereignisse ergeben sich keine statistisch signifikanten Nachteile von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. Aufgrund fehlender zeitadjustierter Analysen der Studie OMB114242 konnte kein Vergleich auf Basis von zeitadjustierter Analysen durchgeführt werden.

Ergebnisse aus PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA**Mortalität**

Das mediane Gesamtüberleben wurde über den Studienzeitraum der Studie PCYC-1102-CA weder von therapie-naiven, noch von rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern erreicht. Aus der geschätzten Überlebensrate ging dabei hervor, dass nach 24 Monaten 96,2 % der therapie-naiven Teilnehmer noch nicht verstorben sind (95 %-KI: 75,7 – 99,4). Die geschätzte Überlebensrate bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug nach 24 Monaten 91,5 % (95 %-KI: 90,0 – 97,8). Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe konnte die Überlebensrate nach 24 Monaten nicht geschätzt werden. Studienteilnehmer, bei denen eine 17p-Deletion vorlag hatten nach 24 Monaten eine geschätzte Überlebensrate von 86,1 % (95 %-KI: 62,5 – 95,3).

Für die *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA konnte ebenfalls kein medianes Überleben berechnet werden. Die geschätzte Überlebensrate bei therapie-naiven Patienten betrug nach 24 Monaten 96,2 % (95 %-KI: 75,7 – 99,4), bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug sie nach 24 Monaten 87,1 % (95 %-KI: 75,8 – 93,3).

Morbidität

Ein Großteil der therapie-naiven Studienteilnehmer der Studie PCYC-1102-CA (70,4 %) erreichte beim primären Endpunkt *Gesamtansprechrate* ein komplettes oder partielles Ansprechen (CR, CRi, nPR, PR). Therapie-naive Studienteilnehmer mit einer *Gesamtansprechrate* und einem partiellen Ansprechen mit einer Lymphozytose (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) wiesen dabei eine höhere Rate von 85,2 % auf. Bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern wurde eine Gesamtansprechrate von 77,8 % (95 %-KI: 57,7 – 91,4) und eine Gesamtansprechrate mit Lymphozytose von 92,6 % (95 %-KI: 75,7 – 99,1) beobachtet. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug die Gesamtansprechrate 79,2 % (95 %-KI: 57,8 - 92,9) und die Gesamtansprechrate mit Lymphozytose 91,7 % (95 %-KI: 73,0 - 99,0). Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine Gesamtansprechrate von 64,0 % (95 %-KI: 42,5 - 82,0) und eine Gesamtansprechrate mit Lymphozytose von 88,0 % (95 %-KI: 68,8 - 97,5).

In der *Follow up*-Studie PCYC-1103 zeigten die therapie-naiven Teilnehmer eine Gesamtansprechrate von 85,2 % (n = 23) und die rezidivierenden/ refraktären Teilnehmer zeigten eine Gesamtansprechrate von 94,0 % (n = 63).

Über den Studienzeitraum der Studie PCYC-1102-CA wurde der Median beim Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* nicht erreicht. Das Progressionsfreie Überleben wurde dabei nach 24 Monaten für therapie-naive Teilnehmer auf 95,8 % und für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer auf 82,6 % geschätzt. Für rezidivierende/refraktäre Patienten der Hochrisikogruppe konnte das geschätzte progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten nicht berechnet werden. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine geschätzte Progressionsfreie Überlebensrate von 72,0 % (95 %-KI: 41,2 - 88,0).

Therapienaive Studienteilnehmer welche auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben, zeigten eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,84 Monaten. Ein partielles oder komplettes (bestes) Ansprechen wurde im Median nach 7,13 Monaten erreicht und die Zeit bis zu einem kompletten Ansprechen betrug im Median 12,35 Monate. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer, die auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben, wurde eine mediane Zeit von 1,84 Monaten bis zum initialen Ansprechen, eine mediane Zeit von 7,36 Monaten bis zum besten Ansprechen und eine mediane Zeit von 7,90 Monaten bis zum kompletten Ansprechen dokumentiert. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug der Zeitraum bis zum initialen Ansprechen im Median 1,87 Monate und bis zum besten Ansprechen 4,60 Monate. Ein komplettes Ansprechen wurde in dieser Gruppe nicht erreicht. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten ein initiales Ansprechen im Median nach 1,9 Monaten (95 %-KI: 1,8 - 4,6) und das beste Ansprechen nach 6,3 Monaten (95 %-KI: 3,4 - 11,1). Ein komplettes Ansprechen wurde im Median nach 12 Monaten (95 %-KI: 11,2 - 13,7) beobachtet. Über die Studiendauer wurde der Median des Endpunktes Ansprechdauer von keiner Teilnehmergruppe erreicht.

Im *Follow up* (Studie PCYC-1103-CA) wurde ebenfalls das Progressionsfreie Überleben im Median nicht erreicht. Das geschätzte Progressionsfreie Überleben betrug dabei nach 24 Monaten bei therapienaiven Patienten 95,8 % (95 %-KI: 73,9 - 99,4) und bei rezidivierenden/refraktären Patienten 78,4 % (65,6 - 86,9). Unter den therapienaiven Studienteilnehmern wurde eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,87 Monaten (95 %-KI: 1,8 - 4,6 Monate) beobachtet. Die Zeit bis zum besten Ansprechen betrug dabei im Median 7,39 Monate (95 %-KI: 4,6 - 15,6 Monate). Die mediane Ansprechdauer wurde nicht erreicht.

Nebenwirkungen

Bei allen Studienteilnehmern (100 %) der Studie PCYC-1102-CA wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, welches in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (*Treatment Emergent*).

In der Population der therapienaiven Personen wurde bei 29,6 % der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Dabei traten bei den therapienaiven Teilnehmern keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf. Bei 51,9 % der rezidivierenden/refraktären und bei 54,2 % der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Bei 7,4 % der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer trat als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Vorhofflimmern auf. In der Gruppe der rezidivierenden/refraktären Hochrisikopatienten traten mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf (Pneumonie, Cellulitis, Sinusitis).

11,1 % der therapienaiven Studienteilnehmer setzten das Studienarzneimittel aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei zwei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Gruppe (7,4 %) und bei drei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe (12,5 %) führte ein unerwünschtes Ereignis zum Absetzen des Studienarzneimittels.

Keiner der Studienteilnehmer der therapienaiven Gruppe verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels. Bei einem Teilnehmer (3,7 %) der rezidivierenden/refraktären Gruppe und bei zwei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe (8,3 %) war dies der Fall.

Bei 51,9 % der therapienaiven Teilnehmer, 66,7 % der rezidivierenden/refraktären Gruppe und bei 75 % der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet. Hierbei traten Diarrhoe (11,1 %), Hypertension (7,4 %) und Hyponatriämie (7,4 %) mit einer Häufigkeit über 5 % bei den therapienaiven Teilnehmern auf. In der Gruppe der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer traten Neutropenie, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Dehydrierung, Asthenie, Vorhofflimmern und Fatigue bei jeweils zwei Teilnehmern (je 7,4 %) auf. Teilnehmer der Hochrisikogruppe erlitten mit einer Häufigkeit über 5 % eine Neutropenie (20,8 %), Thrombozytopenie (12,5 %), Hypertension (12,5 %), Dehydrierung (8,3 %), Pneumonie (12,5 %), Cellulitis (8,3 %) und Sinusitis (8,3 %).

Bei 21 (77,8 %) der therapienaiven Studienteilnehmer wurde mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels ausgelassen und bei einem therapienaiven Studienteilnehmer (3,7 %) wurde mindestens eine Dosis reduziert. Mindestens eine fehlende Dosis wurde auch bei 22 (81,5 %) der rezidivierenden/ refraktären und bei 19 (79,2 %) der rezidivierenden/ refraktären Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe dokumentiert. Drei Teilnehmer der rezidivierenden/ refraktären Studiengruppe (11,1 %) und 5 Teilnehmer (20,8 %) der Hochrisikogruppe erhielten mindestens eine reduzierte Dosis des Medikaments.

Bei keinem der therapienaiven Studienteilnehmer und bei keinem Teilnehmer der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe waren schwere Blutungen zu beobachten, welche von besonderem Interesse sind. Dieses unerwünschte Ereignis trat bei zwei Teilnehmern (7,4 %) der Population der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer auf.

Bei der separaten Analyse der Nebenwirkungen für die Studienteilnehmer, die eine 17p-Deletion aufwiesen, wurde bei 44 % der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Bei 8,0 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion trat eine fiebrige Neutropenie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Bei 8,0 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion führte ein unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Therapie. Ein Studienteilnehmer mit 17p-Deletion (4,0 %) verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels. Bei 60,0 % der Teilnehmer der del17p-Subgruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet. Hierbei traten Neutropenie (12 %), Hypertension (12 %), Thrombozytopenie (8,0 %) und fiebrige Neutropenie (8,0 %) mit einer Häufigkeit von über 5 % auf.

In der *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA traten bei den therapienaiven Studienteilnehmern (n = 27) und bei den rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern (n = 67) unerwünschte Ereignisse mit jeweils einer Häufigkeit von 100 % auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 37 % (n = 10) der therapienaiven und bei 70,1 % (n = 47) der rezidivierenden/refraktären Teilnehmer dieser Gruppen beobachtet. Als häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse trat in der Population der therapienaiven Teilnehmer eine Hypertonie (7,4 %) auf. Bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe wurden eine Pneumonie (20,9 %), Vorhofflimmern (9 %) und Sepsis (7,5 %) mit einer Häufigkeit > 5 % beobachtet. Unerwünschten Ereignisse führten nach Erhalt der ersten Dosis zum Therapieabbruch bei 14,8 % (n = 4) der therapienaiven Studienteilnehmer bzw. bei 16,4 % (n = 11) der rezidivierenden/refraktären. Bei einem Studienteilnehmer (3 %) der therapie-naiven und bei sieben Studienteilnehmern (10,4 %) der rezidivierenden/refraktären Population führten die unerwünschten Ereignisse zum Tod. Bei 63 % (n = 17) der therapienaiven Teilnehmer und bei 82,1 % (n = 55) der rezidivierenden/refraktären Gruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet. Mit einer Häufigkeit > 5 % traten bei den therapienaiven Studienteilnehmern eine Hypertonie (25,9 %), Diarrhoe (14,8 %) und eine Hyponatriämie (11,1 %) auf. Bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe waren es Hypertonie (22,4 %), Pneumonie (19,4 %), Neutropenie (16,4 %), Vorhofflimmern (9,0 %), Thrombozytopenie und Sepsis (jeweils 7,5 %), Fatigue, Cellulitis, Dehydrierung und eine Zunahme der Lymphozyten (jeweils 6,0 %).

Subgruppen

In den Studien PCYC-1102-CA/PCYC-1103-CA wurden für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben* und *Gesamtansprechrate* Analysen der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Für die Subgruppe Alter traten für die Endpunkte Gesamtüberleben (p = 0,14) und Progressionsfreies Überleben (p = 0,09) Hinweise auf Subgruppenunterschiede.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte die Subgruppe *Baseline ECOG Performance*-Status einen Hinweis (p = 0,10) und für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (p = 0,01) einen Beleg für einen Unterschied. Des Weiteren ergaben die Subgruppenanalysen für *Baseline LDH* (p = 0,002; p = 0,0002), *Bulky Disease* (Tumormasse) (p = 0,01; p = 0,01) und *del17p* (p = 0,03; p < 0,0001) für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben Belege für Subgruppenunterschiede. Für die Gesamtansprechrate lag ein Hinweis auf einen Subgruppenunterschied durch *del11p* (p = 0,19) vor. Für die Subgruppenkategorie β_2 -Mikroglobulin wurde ein Hinweis (p = 0,08) beim Gesamtüberleben und ein Beleg (p = 0,01) beim Progressionsfreiem Überleben auf Subgruppenunterschiede gefunden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den Wirkstoff Ibrutinib soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, bewertet werden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA mehrere Teilpopulationen unterschieden, die Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für welche daher unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig anzusehen sind [1, 2] Tabelle 4-4.

Im vorliegenden Dossier soll der Zusatznutzen von Ibrutinib anhand folgender randomisierter, kontrollierter Studien bewertet werden:

- Population 1a: Vergleich von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin/Rituximab mit Bendamustin/ Rituximab + Placebo (Studie CLL3001, Evidenzstufe 1b)
- Population 1b: Vergleich von Ibrutinib mit Ofatumumab (Studie PCYC-1112-CA, Evidenzstufe 1b)
- Population 2: Vergleich von Ibrutinib mit Ofatumumab (Studie PCYC-1112-CA, Evidenzstufe 1b)

Diese Studien sind aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu beurteilen. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann dem Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 dieses Dokuments entnommen werden.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studien CLL3001 und PCYC-1112-CA wurden anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft und im Dossier dargestellt (Tabelle 4-292, Tabelle 4-293 und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden in der Studie PCYC-1112-CA teilweise unverblindet, teilweise anhand eines unabhängigen Prüfkommitees (IRC) erhoben, in der Studie CLL3001 wurden sämtliche Daten verblindet erhoben. Es wurden Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* dargestellt. Die Endpunkte bzw. ihre Erhebungsinstrumente sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Neben der Gesamtpopulation wurden im Ergebnisteil für die Studie PCYC-1112-CA Daten für sämtliche patientenrelevanten Endpunkte einer Subpopulation von Studienteilnehmern dargestellt, die doppelt refraktär waren, sowie für eine Subpopulation von Teilnehmern, die eine 17p-Deletion aufwiesen. Die Ergebnisse für diese Subpopulationen sind weitestgehend konsistent mit denen der Gesamtpopulation. Weiterhin wurden Subgruppenanalysen für sämtliche patientenrelevante Endpunkte durchgeführt.

Für die Population 1a wurde im Rahmen eines indirekten Vergleichs nach Bucher ein Vergleich von Ibrutinib mit einer patientenindividuellen Therapie durchgeführt. Hierfür wurde die Studie PCYC-1112-CA sowie die Studie OMB114242 herangezogen.

Die Studie OMB114242 ist aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie zu beurteilen.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studie OMB114242 wurde ebenfalls anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft und im Dossier dargestellt (Tabelle 4-294 und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Für die Studien PCYC-1112-CA, OMB114242 und GS-1101 wurde mittels des Brückenkomparsators Ofatumumab eine Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt. Diese Netzwerk-Meta-Analyse führte über die Studie [124] sowie [125].

Die Studie GS-1101 ist aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu einer Idelalisib + Ofatumumab zu beurteilen.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studie GS-1101 wurde ebenfalls anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft und im Dossier dargestellt (Tabelle 4-295 und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3 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 des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), welche mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder bei Patienten in der Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden in den dem Dossier zugrunde liegenden Studien weiter operationalisiert.

Die Bewertung auf der Basis der Studien PCYC-1112-CA, CLL3001 sowie in einem indirekten Vergleich auf Basis der Studie OMB114242.

Da es sich in der Studie PCYC-1112-CA um bereits vorbehandelte Patienten mit ohnehin schlechterem Risikoprofil handelt, ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA auch für Erstlinienpatienten in dieser Risikogruppe gelten. Der Zusatznutzennachweis auf Basis von PCYC-1112-CA kann daher auch für Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation angehören, geführt werden. Ergänzend werden Daten der einarmigen Studie PCYC-1102-CA dargestellt. Bei der abschließenden Bewertung werden die Daten dieser Studie nicht berücksichtigt.

Population 1a

Tabelle 4-284: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 1a (CLL3001 und adjustierter indirekter Vergleich PCYC-1112-CA vs. OMB114242)

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Population 1a)	Zusatznutzen
Mortalität (Gesamtüberleben)		
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo		Beträchtlich
IPCW ^a	HR: 0,549; 95 %-KI: (0,322; 0,935); p = n. b.	
RPSFT mit <i>Recensoring</i> ^b	HR: 0,562; 95 %-KI: (0,316; 1,0); p = 0,023642	
ITT	HR: 0,628; 95 %-KI: (0,385; 1,024); p = 0,0598	
Zensierung bei CO ^c	HR: 0, 639; 95 %-KI: (0,388; 1,052); p = 0,076	
Ibrutinib gegenüber PC ^d		
Adjustierter Indirekter Vergleich	HR: 0,10; 95 %-KI: (0,02; 0,43); p = 0,002	
Bayes'scher Vergleich vs. PC ^e	HR:0,26 95 % <i>Credible Interval</i> (0,11; 0,61); P (HR < 1) = 100 %	
Morbidität (PFS)		
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
IRC	Median: n. e. vs. 13,3 Monate HR:0,203; 95 %-KI: (0,150; 0,276); p < 0,0001	
Ibrutinib gegenüber PC ^d (9 Monate)		
Adjustierter Indirekter Vergleich	HR: 0,03; 95 %-KI: (0,01; 0,1); p < 0,001	
Bayes'scher Vergleich vs. PC ^e	HR: 0,06; 95 % <i>Credible Interval</i> (0,04; 0,1); P (HR < 1) = 100 %	
Morbidität (Gesamtansprechen)		
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo		Erheblich
IRC	Häufigkeit: 82,7 % vs. 67,8 % OR: 2,31; 95 %-KI: (1,55; 3,44); p < 0,0001 RR: 1,22; 95 %-KI: (1,11; 1,34); p < 0,0001 RD: 0,15; 95 %-KI: (0,081; 0,219); p < 0,0001	

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Population 1a)		Zusatznutzen
Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)			
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo			Kein Zusatznutzen
Symptom	Verbesserung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
Gewichtsverlust	0,702 (0,415; 1,187); 0,1866 0,443 (0,225; 0,873); 0,0187	0,0 (0,00; n. b.) 0,9426 0,0 (0,0; n. b.); 0,9964	
Fatigue	1,014 (0,732; 1,405); 0,9337 0,959 (-0,748; 1,23); 0,7406	0,00 (0,00; n. b.) 0,9398 0,0 (0,0; n. b.); 0,9943	
Anorexie	0,793 (0,435; 1,444); 0,4475 0,552 (0,269; 1,135); 0,106	1,00 (0,062; 16,07); 1,00 1,002 (0,063; 16,016); 0,999	
Nachtschweiß	1,058 (0,762; 1,468); 0,7381 1,18 (0,896; 1,552); 0,2383	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	1,104 (0,667; 1,826); 0,7004 1,067 (0,643; 1,771); 0,8022	n. b. n. b.	
Fieber	1,00 (0,49; 2,04); 1,00 0,226 (0,061; 0,386); 0,0258	n. b. n. b.	
Morbidität (EORTC Symptomskalen)			
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo			Kein Zusatznutzen
Skala	Anstieg 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Senkung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
Fatigue	1,102 (0,80; 1,53); 0,5601 1,113 (0,879; 1,410); 0,3729	0,958 (0,69; 1,33); 0,8002 1,002 (0,809; 1,241); 0,9857	
Übelkeit und Erbrechen	1,315 (0,94; 1,84); 0,1075 1,237 (0,955; 1,601); 0,1071	0,949 (0,60; 1,49); 0,8185 0,966 (0,639; 1,461); 0,8707	
Schmerz	1,028 (0,74; 1,42) 0,8674 1,027 (0,808; 1,307); 0,8253	1,000 (0,70; 1,42); 1,0000 1,009 (0,754; 1,349); 0,9540	
Dyspnoe	1,394 (0,97; 2,00); 0,0693 1,319 (0,98; 1,78); 0,0716	0,938 (0,66; 1,33); 0,7202 0,969 (0,724; 1,296); 0,8305	
Insomnie	1,099 (0,78; 1,56); 0,5943 1,118 (0,840; 1,489); 0,4447	1,296 (0,93; 1,81); 0,1275 1,237 (0,956; 1,600); 0,1055	
Appetitlosigkeit	1,341 (0,95; 1,89); 0,0958 1,265 (0,955; 1,676); 0,1007	0,927 (0,63; 1,36); 0,6978 0,957 (0,687; 1,333); 0,7944	

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Population 1a)		Zusatznutzen
Obstipation	1,491 (1,04; 2,14); 0,0294 1,360 (1,006; 1,840); 0,0459	1,303 (0,85; 2,00); 0,2290 1,264 (0,854; 1,872); 0,2420	
Diarrhoe	1,334 (0,95; 1,88); 0,0989 1,291 (0,980; 1,700); 0,0690	1,271 (0,81; 2,00); 0,3004 1,225 (0,807; 1,860); 0,3413	
Finanzielle Schwierigkeiten	1,642 (1,13; 2,38); 0,0090 1,549 (1,125; 2,132); 0,0074	0,667 (0,45; 0,98); 0,0406 0,714 (0,508; 1,002); 0,0514	
Morbidität (EQ-5D-5L)			
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo			Kein Zusatznutzen
EQ-5D-5L	Verbesserung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
VAS	0,99 (0,71; 1,38); 0,93 1,061 (0,861; 1,306); 0,5800	1,11 (0,79; 1,54); 0,55 1,085 (0,839; 1,403); 0,5340	
Utility Score	0,85 (0,61; 1,17); 0,32 0,916 (0,730; 1,150); 0,4520	1,20 (0,86;1,66); 0,28 1,157 (0,912; 1,466); 0,2295	
Morbidität (Hämatologische Verbesserung)			
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo			Kein Zusatznutzen
Hämatologische Verbesserung	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert		
Jegliche Verbesserung	0,859 (0,61; 1,21); 0,3832 0,883 (0,67; 1,16); 0,3783		
Hämoglobin	0,897(0,62; 1,309); 0,5675 0,904 (0,66; 1,25); 0,5421		
Thrombozyten	0,760 (0,499; 1,16); 0,2011 0,776 (0,53; 1,14); 0,1914		
Transfusionen	OR (95 %-KI); p-Wert		
Jegliche Transfusion	0,761 (0,52; 1,11); 0,1538		
Vollblut	0,194 (0,04; 0,9); 0,0355		
Erythrozytenkonzentrat	0,701 (0,47; 1,04); 0,0749		
Frischplasma	1,678 (0,4; 7,09); 0,4811		
Andere	0,662 (0,19; 2,37); 0,5263		

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Population 1a)		Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)			
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo			Kein Zusatznutzen
FACIT-Fatigue	Verbesserung 4 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 4 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
	0,906 (0,652; 1,259); 0,5574	1,267 (0,913; 1,759); 0,1563	
	0,887 (0,713; 1,102); 0,2789	1,219 (0,958; 1,551); 0,1066	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)			
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo			Kein Zusatznutzen
Skala	Verbesserung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
allgemeiner Gesundheitszustand	1,150 (0,83; 1,6); 0,4038 1,123 (0,900; 1,402); 0,3046	0,970 (0,69; 1,36); 0,8624 0,979 (0,746; 1,286); 0,8809	
Rollenfunktion	1,155 (0,83; 1,61); 0,3969 1,146 (0,887; 1,482); 0,2968	1,380 (0,99; 1,92); 0,0548 1,219 (0,955; 1,556); 0,1117	
emotionales Befinden	1,123 (0,80; 1,57); 0,4954 1,101 (0,848; 1,429); 0,4703	1,171 (0,83; 1,66); 0,3748 1,126 (0,844; 1,501); 0,4198	
physische Funktion	1,044 (0,75; 1,46); 0,7989 1,041 (0,804; 1,348); 0,7594	1,259 (0,89; 1,78); 0,1895 1,211 (0,916; 1,601); 0,1797	
kognitive Funktion	1,000 (0,71; 1,41); 1,0000 1,007 (0,762; 1,331); 0,9590	1,088 (0,78; 1,51); 0,6149 1,087 (0,849; 1,392); 0,5086	
soziale Funktion	1,000 (0,72; 1,40); 1,0000 1,013 (0,781; 1,314); 0,9219	1,255 (0,90; 1,75); 0,1781 1,162 (0,902; 1,495); 0,2452	
Nebenwirkungen			
BR + Ibrutinib gegenüber BR + Placebo			Kein Schaden
UE	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert		
jegliches UE	0,89; (0,34; 2,33); 0,806 0,981; 0,813; 1,185);0,8447		
jegliches SUE	1,42; (1,02; 1,97); 0,037 1,173; (0,925; 1,487); 0,1883		
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,79; (0,79 ;2,10); 0,32 1,158; (0,731; 1,833); 0,5327		

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Population 1a)	Zusatznutzen
UE, die zum Tod führten	1,059; (0,544; 2,063); 0,8651 0,926; (0,484; 1,77); 0,8158	
jegliches UE ≥ Grad 3	1,30; (0,85; 1,99); 0,232 1,065; (0,887; 1,279); 0,5001	
Ibrutinib gegenüber PC ^d		
UE	OR (95 %-KI); p-Wert	
jegliches UE	6,83 (0,57; 82,15); 0,13	
jegliches SUE	1,65 (0,7; 3,89); 0,25	
Jegliches UE Grad ≥ 3	1,91 (0,81; 4,51); 0,142	
UE, die zum Therapieab- bruch führten	1,09 (0,28; 4,23); 0,898	
a: Cross-over Korrektur anhand IPCW-Analyse b: Cross-over-Korrektur anhand RPSFT-Analyse c: Zensierung von Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms bei Cross-over in den BR + Ibrutinib-Arm d: Indirekter Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 über den Brückenkomparator Ofatumumab. Die Studienpopulation der Studie PCYC-1112-CA wurde entsprechend der Einschlusskriterien der Studie OMB114242 adjustiert. e: Ergebnisse aus Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. PC vs. Idelalisib + Ofatumumab über den Brückenkomparator Ofatumumab CO: Cross-over; CTC: Common Terminology Criteria ; IPE: Iterative Parameter Estimation; MCID: Minimum Clinically Important Difference; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar, n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PC:hysician's Choice; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Mortalität (Gesamtüberleben)

In der Studie CLL3001 wurde den Studienteilnehmern des Placebo-Arms ein *Cross-over* in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Insgesamt wechselten 90 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe (31,1 %) in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib in Kombination mit BR im Vergleich zu BR unterschätzt wird.

Um das Ergebnis des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer zu korrigieren, die im Studienverlauf in den Ibrutinib-Arm wechselten, wurde für die Darstellung des Gesamtüberlebens die präspezifizierte IPCW-Methode angewendet. Um die Konsistenz der Ergebnisse zu überprüfen wurden weitere, zum Teil ebenfalls präspezifizierte, Sensitivitätsanalysen für die Korrektur des *Cross-overs* durchgeführt.

Die Hauptanalyse zur *Cross-over*-Korrektur zeigte für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Studienteilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [HR (95 % *Bootstrap*-KI): 0,549 (0,304; 0,935)]. Bei der Analyse der ITT-Population ohne Berücksichtigung des *Cross-over* war ebenfalls die Überlebenswahrscheinlichkeit der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie gegenüber jenen des BR + Placebo-Arms erhöht [HR (95 %-KI): 0,628 (0,385; 1,024); p = 0,0598].

Sämtliche Sensitivitätsanalysen der *Cross-over*-Korrektur wie z. B. die RPSFT-Analyse mit *Recensoring*, zeigten Ergebnisse, die mit der Hauptanalyse vergleichbar waren [HR (95 % *Bootstrap*-KI): 0,562 (0,38; 1,023); $p = 0,023642$]. Für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms war ein über alle Analysen hinweg konsistenter Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms zu beobachten.

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*/ Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. *Physician's Choice* vs. Idelalisib + Ofatumumab

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA zum Datenschnitt von neun Monaten Nachbeobachtungszeit und OMB114242 einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Studienteilnehmer die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer Verringerung des Sterberisikos um 90 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,10 (0,02; 0,43); $p = 0,002$].

Eine Netzwerk-Meta-Analyse des Gesamtüberlebens zwischen der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und der Studie OMB114242 bzw. der Studie GS-1101 über den Brückenkomparator Ofatumumab, zeigte eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 % *Credible Interval*): 0,26 (0,11; 0,61); $P(HR < 1) = 100 \%$] bzw. einer Idelalisib + Ofatumumab-Kombinationstherapie [HR (95 % *Credible Interval*): 0,52 (0,24; 1,14); $P(HR < 1) = 94,8 \%$].

Für die Nutzendimension *Mortalität* ergibt sich für die Population 1a damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* der Studie CLL3001 zeigte sich für die Gesamtpopulation eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur BR-Hintergrundtherapie um 79,7 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,203 (0,150; 0,276); $p < 0,0001$].

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*/ Netzwerk-Meta-Analyse Ibrutinib vs. *Physician's Choice* vs. Idelalisib + Ofatumumab

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA zum Datenschnitt von neun Monaten Nachbeobachtungszeit und OMB114242 einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten, gegenüber Studienteilnehmern, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten hatten. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes um 97 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,03 (0,01; 0,1); $p < 0,0001$]. Die Sensitivitätsanalyse mit der nicht für die Studie OMB114242 adjustierten Studienpopulation bestätigt die Ergebnisse [HR (95 %-KI): 0,07 (0,04; 0,13); $p < 0,0001$].

Eine Netzwerk-Meta-Analyse des progressionsfreien Überlebens zwischen der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und OMB114242 bzw. der Studie GS-1101 mit dem Brückenkomparator Ofatumumab zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [HR (95 % *Credible Interval*): 0,06 (0,04; 0,1); $P(\text{HR} < 1) = 100 \%$] bzw. Idelalisib + Ofatumumab-Kombinationstherapie [HR (95 % *Credible Interval*): 0,34 (0,24; 0,65); $P(\text{HR} < 1) = 100 \%$].

Ansprechen

Für den Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich in der Studie CLL3001 bei Betrachtung der Gesamtansprechrates ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm [OR (95 %-KI): 2,31 (1,55; 3,4); $p < 0,0001$]. Von den Teilnehmern, die Ibrutinib + BR erhalten hatten, zeigten 83,3 % mindestens ein partielles Ansprechen, während dies bei 68,3 % der Studienteilnehmer der BR-Gruppe beobachtet wurde ($p < 0,00001$).

Krankheitsbezogene Symptome

Bei der Verschlechterung der Fatigue um mehr als einen Schweregrad, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der BR + Ibrutinib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [RD (95 %-KI): 0,017 (-0,032; -0,002); $p = 0,0241$]. In der Interventionsgruppe waren keine Studienteilnehmer von Fatigue betroffen, während bei 1,7 % der Teilnehmer in der Kontrollgruppe dieses Symptom auftrat. Bei allen anderen Symptomen zeigte sich bezogen auf die Häufigkeiten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms Gewichtsverlust um mindestens einen Grad war im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum BR-Arm statistisch signifikant höher [4,1 vs. 2,1 Wochen; HR (95 %-KI): 0,443 (0,225; 0,873); $p = 0,0187$]. Bei dem Symptom Nachtschweiß war die mediane Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung mit 2,6 Monaten im BR + Ibrutinib-Arm wesentlich kürzer als im BR + Placebo-Arm mit 4,4 Monaten [HR (95 %-KI): 1,18 (0,896; 1,552); $p = 0,2383$]. Bei dem Symptom Fieber war die Zeit bis zur Verbesserung im BR + Ibrutinib-Arm mit einem Median von 2,4 Monaten statistisch signifikant länger als im BR + Placebo-Arm mit einem Median von 2,1 Monaten [HR (95 %-KI): 0,226 (0,061; 0,386); $p = 0,0258$].

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Compliance:

Die *Compliance*-Rate in Population 1a betrug bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen und waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 28 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den EORTC-QLQ-C30 wurde in der Studie CLL3001 bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für alle Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei der MCID von zehn Punkten zeigte sich eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum Anstieg in der BR + Ibrutinib-Gruppe für die Symptomskala Obstipation [HR (95 %-KI): 1,360 (1,006; 1,840); $p = 0,0459$] und finanzielle Schwierigkeiten [HR (95 %-KI): 1,549 (1,125; 2,132); $p = 0,0074$]. Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms zeigten bei der Symptomskala Obstipation mit 33,9 % statistisch signifikant häufiger einen Anstieg als die des BR + Placebo-Arms (25,6 %) [OR (95 %-KI): 1,491 (1,04; 2,14); $p = 0,0294$]. Für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten zeigten 31,8 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und 22,1 % der Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms einen Anstieg [OR (95 %-KI): 1,642 (1,13; 2,38); $p = 0,0090$].

EQ-5D-5L*Compliance:*

Die *Compliance*-Rate für den EQ-5D-5L-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, betrugen durchgehend deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum siebten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 28 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den *Utility Score* und die visuelle Analogskala wurde in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Die Ergebnisse sind zwischen den Behandlungsarmen homogen.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Studie CLL3001 sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala und des *Utility Scores* für eine MCID von sieben, acht und zwölf Punkten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Hämatologische Verbesserung

In der Studie CLL3001 wiesen die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms seltener eine Zytopenie zur *Baseline* auf als Teilnehmer des Placebo-Arms. Hierbei hatten die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms seltener geringe Hämoglobinwerte (27,7 % vs. 32,9 %) und seltener eine Thrombozytopenie (26,0 % vs. 29,8 %) als Teilnehmer des Placebo-Arms.

Eine anhaltende hämatologische Verbesserung bei Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* trat im Studienverlauf häufiger bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms auf (61,3 vs. 56,9 %). Des Weiteren zeigten 48,0 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine anhaltende Verbesserung der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu 45,3 % der Studienteilnehmer, die BR + Placebo erhielten.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigten Teilnehmer des BR + Placebo-Arms häufiger eine Verbesserung des Hämoglobinwerts und der Thrombozytenzahl als Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Lebensqualität***FACIT-Fatigue****Compliance:*

Die *Compliance*-Rate betrug für den FACIT-Fatigue-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, mit Ausnahme von Zyklus 19 (BR + Placebo: *Compliance*-Rate 89,5 %) bis zum Zyklus 22 durchgehend in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum zehnten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 40 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des FACIT-Fatigue-Fragebogens von 70 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen war in der Studie CLL3001 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Die Ergebnisse des FACIT-*Fatigue* für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen*Mittelwertdifferenzen:*

In der Studie CLL3001 war die Lebensqualität zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Bezogen auf den EORTC-QLQ-C30 wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand und noch für sämtliche Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Interventions-Gruppe und der Kontroll-Gruppe dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn, 15 und 20 Punkten zeigten sich in der Studie CLL3001 weder bei der Verbesserung noch bei der Verschlechterung der Lebensqualität signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, hinsichtlich der Dauer bis zum Erreichen und der Anzahl der Teilnehmer mit einer klinisch relevanten Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

EORTC-QLQ CLL 16*Compliance:*

In der Studie CLL3001 lag die *Compliance* für den EORTC QLQ-CLL16, bezogen auf die Population unter Behandlung durchgehend bei deutlich über 80 %.

Mittelwertdifferenzen:

Es werden Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen im Vergleich zur *Baseline* für den Zyklus acht (Woche 32) sowie für den Zyklus 28 (Woche 112) berichtet.

Für den Großteil der Items des CLL16-Fragebogens konnte kein Unterschied in der Veränderung zur *Baseline* zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Lediglich für das Auftreten von Hämatomen wurde eine klinisch relevante Veränderung berichtet. Hierbei zeigte sich für den BR + Ibrutinib-Arm zum Zyklus 8 eine mittlere Veränderung um 0,2 Punkte, während im BR + Placebo-Arm eine mittlere Veränderung um -0,2 Punkte berichtet wurde, was einer mittleren Differenz der Veränderung zur *Baseline* um 0,4 Punkte entspricht [(95 %-KI: 0,2; 0,5); $p < 0,0001$, Hedges' g : 0,576 (95 %-KI: 0,380; 0,771)].

Nebenwirkungen

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (96,9 vs. 97,2 %). Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als jene, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 1,419 (1,021; 1,971); $p = 0,037$; HR (95 %-KI): 1,173 (0,925; 1,487); $p = 0,1883$].

Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 , ein zum Therapieabbruch oder Tod führendes Ereignis zu erleiden sowie der Zeitpunkt zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse unterschieden sich zwischen den Armen nicht signifikant.

Die Nebenwirkungen *Neutropenie*, *Thrombozytopenie*, *febrile Neutropenie*, *Pneumonie* und *verringerte Neutrophilenzahl* mit einem CTC-Grad ≥ 3 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsarmen. Das Risiko das unerwünschte Ereignis *Anämie* mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war im BR + Placebo-Arm (8,0 %) höher als im BR + Ibrutinib-Arm (3,5 %) [OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); $p = 0,0$; HR (95 %-KI): 0,426; (0,203; 0,895); $p = 0,0243$]. Das Auftreten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse *febrile Neutropenie* (9,4 vs. 7,7 %) und *Pneumonie* (7,0 vs. 7,3 %) war zwischen den beiden Armen vergleichbar.

Adjustierter indirekter Vergleich Ibrutinib vs. *Physician's Choice*

Im indirekten Vergleich der Studie OMB114242 gegen PCYC-1112-CA konnte bezüglich der Nebenwirkungen kein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiten in der Studie PCYC-1112-CA ist das Ergebnis des indirekten Vergleichs zuungunsten von Ibrutinib verzerrt. Bei zeitadjustierten Analysen der unerwünschten Ereignisse ergeben sich keine statistisch signifikanten Nachteile von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. Aufgrund fehlender zeitadjustierter Analysen der Studie OMB114242 konnte kein Vergleich auf Basis von zeitadjustierter Analysen durchgeführt werden.

Population 1b

Tabelle 4-285: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 1b (PCYC-1112-CA)

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)	Zusatznutzen
Mortalität (Gesamtüberleben)		
Gesamtpopulation		Erheblich
ITT-Hauptanalyse (Zensierung bei <i>Cross-over</i>)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,434; 95 %-KI: 0,238; 0,789; p = 0,0049	
ITT-Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei <i>Cross-over</i>) ^a	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,387; 95 %-KI: 0,216; 0,695; p = 0,0010	
12-Monats-Überlebensrate	92,9 % vs. 88,9 %	
Subpopulation doppelt refraktär		
ITT-Hauptanalyse (Zensierung bei <i>Cross-over</i>)	Median: n. e. vs. 9,705 Monate HR: 0,045; 95 %-KI: 0,005; 0,383; p = 0,0001	
ITT-Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei <i>Cross-over</i>) ^a	Median: n. e. vs. 9,705 Monate HR: 0,051; 95 %-KI: 0,006; 0,412; p = 0,0001	
12-Monats-Überlebensrate	97,1 % vs. n. b.	
Morbidität (PFS)		
Gesamtpopulation		Erheblich
IRC-Auswertung	Median: n. e. vs. 8,1 Monate HR: 0,215; 95 %-KI: 0,146; 0,317; p < 0,0001	
Subpopulation doppelt refraktär		
IRC-Auswertung	Median: n. e. vs. 5,738 Monate HR: 0,057; 95 %-KI: 0,013; 0,255; p < 0,0001	
Morbidität (Gesamtansprechrates ^c)		
Gesamtpopulation		Erheblich
IRC-Auswertung	Häufigkeit: 42,6 % vs. 4,1 % OR: 16,95; 95 %-KI: 7,91; 36,35; p < 0,00001 RR: 10,16; 95 %-KI: 5,06; 20,42; p < 0,00001 RD: 0,38; 95 %-KI: 0,31; 0,46; p < 0,00001	
Subpopulation doppelt refraktär		
IRC-Auswertung	Häufigkeit: 38,2 % vs. 0 % OR: n. b. RR: n. b. RD: 0,3824; 95 %-KI: 0,219; 0,546; p < 0,00001	

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)		Zusatznutzen
Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)			
Gesamtpopulation			Kein Zusatznutzen
Symptom	Verbesserung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
Gewichtsverlust	1,130 (0,536; 2,385); 0,7482 1,084 (0,529; 2,221); 0,8255	0,979 (0,061; 15,77); 0,9883 0,943 (0,059; 15,077); 0,9669	
Fatigue	1,163 (0,765; 1,77); 0,4798 1,07 (0,762; 1,503); 0,6946	0,834 (0,275; 2,53); 0,7491 0,823 (0,277; 2,449); 0,7266	
Anorexie	1,878 (0,732; 4,813); 0,1897 1,758 (0,701; 4,406); 0,2289	0,0 (0,0; n. b.); 0,9591 0,0 (0,0; n. b.); 0,9975	
Nachtschweiß	1,850;(1,156; 2,960); 0,0104 1,618; (1,074; 2,438); 0,0213	0,0 (0,0; n. b.); 0,9591 0,0 (0,0; n. b.); 0,9975	
Bauchschmerzen	3,059; (1,332; 7,021); 0,0084 2,817; (1,260; 6,299); 0,0166	n. b. n. b.	
Fieber	1,591 (0,511; 4,954); 0,4226 1,528 (0,50; 4,670); 0,4573	0,0 (0,0; n. b.); 0,9591 0,0 (0,0; n. b.); 0,9975	
Subpopulation doppelt refraktär			
Symptom	Verbesserung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
Gewichtsverlust	1,065 (0,164; 6,912); 0,9478 0,970 (0,162; 5,805); 0,9732	n. b. n. b.	
Fatigue	0,426 (0,141; 1,287); 0,1303 0,418 (0,172; 1,012); 0,0531	0,697 (0,041; 11,719); 0,802 0,632 (0,04; 10,109); 0,7458	
Anorexie	0,697 (0,041; 11,719); 0,802 0,573 (0,036; 9,176); 0,6938	n. b. n. b.	
Nachtschweiß	1,071 (0,267; 4,298); 0,9225 0,918 (0,259; 3,254); 0,8949	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	n. b. (0,0; n. b.); 0,9487 0,000000191 (n. b.); 0,9967	n. b. n. b.	
Fieber	0,0 (0,0;n. b.); 0,9552 0,0 (0,0; n. b.); 0,9975	0,0 (0,0; n. b.); 0,9552 0,0 (0,0; n. b.); 0,9984	

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)		Zusatznutzen
Morbidität (EORTC Symptomskalen)			
Gesamtpopulation			Kein Zusatznutzen
Skala	Anstieg 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Senkung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
Fatigue	1,60 (1,06; 2,42); 0,03 1,111 (0,779; 1,583); 0,5617	1,66 (1,11; 2,47); 0,01 1,196 (0,859; 1,666); 0,2900	
Übelkeit und Erbrechen	1,87 (1,15; 3,04); 0,01 1,464 (0,942; 2,276); 0,0901	0,85 (0,48; 1,56); 0,57 0,670 (0,385; 1,166); 0,1567	
Schmerz	1,832 (1,21; 2,78); 0,0043 1,311 (0,92; 1,86); 0,1324	1,063 (0,67; 1,68); 0,7928 0,841 (0,548; 1,291); 0,4289	
Dyspnoe	1,01 (0,62; 1,65); 0,98 0,746 (0,474; 1,175); 0,2061	1,74 (1,08; 2,70); 0,01 1,323 (0,889; 1,969); 0,1680	
Insomnie	1,09 (0,70; 1,69); 0,71 0,809 (0,547; 1,199); 0,2917	0,93 (0,60; 1,45); 0,76 0,729 (0,488; 1,087); 0,1210	
Appetitlosigkeit	2,26 (1,37; 3,74); 0,00 1,688 (1,063; 2,679); 0,0265	1,09 (0,70; 1,70); 0,71 0,838 (0,554; 1,268); 0,4039	
Obstipation	1,18 (0,72; 1,93); 0,51 0,896 (0,568; 1,414); 0,6376	1,61 (0,90; 2,88); 0,11 1,281 (0,731; 2,242); 0,3869	
Diarrhoe	2,49 (1,57; 3,93); 0,00 1,768 (1,170; 2,671); 0,0068	1,09 (0,63; 1,87); 0,77 0,857 (0,513; 1,423); 0,5563	
Finanzielle Schwierigkeiten	1,08 (0,63; 1,85); 0,77 0,831 (0,503; 1,373); 0,4697	1,82 (1,08; 3,09); 0,03 1,370 (0,833; 2,254); 0,2146	
Subpopulation doppelt refraktär			
Skala	Anstieg 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Senkung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
Fatigue	4,000 (1,219; 13,127); 0,0222 1,637 (0,567; 4,727); 0,3626	1,818 (0,640; 5,165); 0,2617 0,570 (0,237; 1,369); 0,2086	
Übelkeit und Erbrechen	6,519 (1,637; 25,950); 0,0078 3,198 (0,892; 11,466); 0,0743	0,978 (0,198; 4,818); 0,9779 0,551 (0,121; 2,518); 0,4421	
Schmerz	5,714 (1,731; 18,868); 0,0042 1,984 (0,703; 5,601); 0,1956	1,913 (0,568; 6,449); 0,2954 0,864 (0,272; 2,738); 0,8033	
Dyspnoe	1,361 (0,351; 5,273); 0,6555 0,586 (0,166; 2,074); 0,4076	2,815 (0,902; 8,787); 0,0748 1,241 (0,442; 3,490); 0,6818	

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)		Zusatznutzen
Insomnie	3,556 (1,083; 11,676); 0,0365 1,258 (0,428; 3,702); 0,6765	0,885 (0,289, 2,709); 0,8311 0,425 (0,150; 1,205); 0,1076	
Appetitlosigkeit	n. b. (0,000; n. b.); 0,9395 n. b. (0,000; n. b.); 0,9946	1,230 (0,397, 3,810); 0,7199 0,640 (0,229; 1,792); 0,3958	
Obstipation	1,890 (0,508, 7,025); 0,3420 0,907 (0,256; 3,213); 0,8792	n. b. (0,000, n. b.); 0,9524 n. b. (0,000; n. b.); 0,9957	
Diarrhoe	8,250 (2,072, 32,843); 0,0028 3,551 (0,982; 12,839); 0,0533	1,231 (0,349, 4,340); 0,7468 0,637 (0,198; 2,050); 0,4493	
Finanzielle Schwierigkeiten	0,857 (0,229, 3,203); 0,8187 0,452 (0,134; 1,526); 0,2008	1,571 (0,353, 6,999); 0,5534 0,624 (0,144; 2,694); 0,5272	
Morbidität (EQ-5D-5L)			
Gesamtpopulation			Kein Zusatznutzen
EQ-5D-5L	Verbesserung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
VAS	1,656 (1,110; 2,471); 0,0134 1,196 (0,860; 1,663); 0,2866	1,085 (0,701; 1,681); 0,7137 0,845 (0,572; 1,250); 0,3997	
Utility Score	1,368 (0,908; 2,062); 0,1343 1,002 (0,701; 1,432); 0,9908	1,252 (0,813; 1,929); 0,3069 0,901 (0,616; 1,318); 0,5914	
Subpopulation doppelt refraktär			
EQ-5D-5L	Verbesserung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
VAS	2,252 (0,780; 6,504); 0,1337 1,013 (0,415; 2,472); 0,9779	1,487 (0,504; 4,393); 0,4723 0,603 (0,227; 1,600): 0,3095	
Utility Score	0,694 (0,241; 1,999); 0,4988 0,311 (0,119; 0,816); 0,0177	3,556 (1,083; 11,676); 0,0365 1,534 (0,528; 4,461); 0,4319	
Morbidität (Hämatologische Verbesserung)			
Gesamtpopulation			Beträchtlicher Zusatznutzen
Hämatologische Verbesserung	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert		
Jegliche Verbesserung	2,56 (1,686; 3,874); < 0,0001 2,144 (1,539; 2,986); < 0,0001		
ANC	3,38 (1,916; 5,988); <0,0001 3,059 (1,793; 5,217); < 0,0001		

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)		Zusatznutzen
Hämoglobin	1,41 (0,845; 2,343); 0,1883 1,107 (0,695; 1,763); 0,6681		
Thrombozyten	4,14 (2,359; 7,265); < 0,0001 3,443 (2,050; 5,781); < 0,0001		
Transfusionen	OR (95 %-KI); p-Wert		
Jegliche Transfusion	1,10 (0,73; 1,66); 0,6475		
Wachstumsfaktoren	0,88 (0,53; 1,46); 0,6232		
Subpopulation doppelt refraktär			
Hämatologische Verbesserung	OR(95%-KI);p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert		
Jegliche Verbesserung	2,390 (0,814; 7,017); 0,1127 1,739 (0,735; 4,111); 0,2077		
ANC	9,999 (1,186; 84,304); 0,0343 8,237 (1,028; 66,019) 0,0471		
Hämoglobin	1,125 (0,281; 4,498); 0,8677 0,556 (0,153; 2,018); 0,3725		
Thrombozyten	2,864 (0,796; 10,298); 0,1071 2,034 (0,648; 6,384) 0,2238		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)			
Gesamtpopulation			Kein Zusatznutzen
FACIT-Fatigue	Verbesserung 4 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 4 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
	1,806 (1,208; 2,701); 0,0040	1,376 (0,895; 2,118); 0,1460	
	1,294 (0,926; 1,808); 0,1315	0,955 (0,647; 1,410); 0,8178	
Subpopulation doppelt refraktär			
FACIT-Fatigue	Verbesserung 4 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 4 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
	2,540 (0,876; 7,364); 0,0862	3,167 (1,015; 9,879); 0,0471	
	1,133 (0,458; 2,799); 0,7871	1,100 (0,395; 3,067); 0,8553	

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)		Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)			
Gesamtpopulation			Kein Zusatznutzen
Skala	Verbesserung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
allgemeiner Gesundheitszustand	1,353 (0,905; 2,024); 0,1404 1,026 (0,733; 1,435); 0,8819	1,231 (0,793; 1,910); 0,3543 0,914 (0,620; 1,348); 0,6512	
Rollenfunktion	1,008 (0,666; 1,526); 0,9702 0,777 (0,540; 1,118); 0,1744	2,131 (1,385; 3,279); 0,0006 1,518 (1,042; 2,211); 0,0298	
emotionales Befinden	1,309 (0,853; 2,008); 0,2183 0,977 (0,667; 1,433); 0,9071	1,208 (0,754; 1,959); 0,4445 0,919 (0,591; 1,431); 0,7098	
physische Funktion	1,369 (0,893; 2,098); 0,1492 1,134 (0,779; 1,651); 0,5110	1,220 (0,770; 1,933); 0,3964 0,952 (0,628; 1,444); 0,8181	
kognitive Funktion	1,938 (1,217; 3,086); 0,0053 1,516 (0,989; 2,323); 0,0564	0,90 (0,593; 1,366); 0,6206 0,655 (0,457; 0,939); 0,0212	
soziale Funktion	1,462 (0,969; 2,207); 0,0701 1,141 (0,798; 1,633); 0,470	1,577 (1,016; 2,450); 0,0425 1,148 (0,775; 1,701); 0,4901	
Subpopulation doppelt refraktär			
Skala	Verbesserung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
allgemeiner Gesundheitszustand	2,750 (0,948; 7,980); 0,0627 1,003 (0,427; 2,357); 0,9947	2,476 (0,746; 8,217); 0,1385 1,015 (0,334; 3,083); 0,9791	
Rollenfunktion	1,050 (0,367; 3,006); 0,9276 0,442 (0,172; 1,132); 0,0887	3,167 (1,015; 9,879); 0,0471 1,139 (0,416; 3,116); 0,7995	
emotionales Befinden	1,016 (0,336; 3,070); 0,9771 0,414 (0,149; 1,149); 0,0903	n. b. (0,000; n. b.); 0,9550 n. b. (0,000;); 0,9937	
physische Funktion	1,592 (0,523; 4,849); 0,4134 0,831 (0,311; 2,225); 0,7131	1,230 (0,397; 3,810); 0,7199 0,588 (0,212; 1,626); 0,3060	
kognitive Funktion	1,800 (0,594; 5,453); 0,2987 0,826 (0,309; 2,211); 0,7038	1,960 (0,621; 6,185); 0,2512 0,836 (0,298; 2,342); 0,7329	
soziale Funktion	1,580 (0,548; 4,554); 0,3968 0,654 (0,259; 1,650); 0,3686	3,250 (0,910; 11,613); 0,0697 1,425 (0,439; 4,621); 0,5555	

Endpunkt	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Population 1b)	Zusatznutzen
Nebenwirkungen		
Gesamtpopulation		Kein Schaden
UE	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
jegliches UE	4,15 (0,46; 37,47); 0,205 0,856 (0,683; 1,072); 0,1761	
jegliches SUE	1,629 (1,071; 2,479); 0,0227 1,090 (0,775; 1,534); 0,6190	
UE, die zum Therapieab- bruch führten	0,978 (0,474; 2,016); 0,9512 0,779 (0,387; 1,569); 0,4844	
UE, die zum Tod führten	0,717 (0,33; 1,559); 0,4016 0,564 (0,264; 1,204); 0,1387	
jegliches UE ≥ CTC- Grad 3	1,483 (0,993; 2,215); 0,0543 1,052 (0,794; 1,395); 0,7227	
Subpopulation doppelt refraktär		
UE	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	
jegliches UE	n. b. (0,0; n. b.); 0,9552 0,807 (0,445; 1,464); 0,4798	
jegliches SUE	1,575 (0,549; 4,521); 0,3985 0,847 (0,381; 1,883); 0,6831	
UE, die zum Therapieab- bruch führten	0,677 (0,125; 3,683); 0,6521 0,447 (0,086; 2,321); 0,3383	
UE, die zum Tod führten	0,212 (0,021; 2,177); 0,1918 0,190 (0,020; 1,830); 0,1507	
jegliches UE ≥ CTC- Grad 3	1,769 (0,602; 5,197); 0,2994 1,002 (0,502; 2,0); 0,9946	
a: Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit Cross-over zur Ibrutinib-Gruppe b: IRC-Daten für 18 Monate nicht erhoben. c: CR, CRI, nPR oder PR CO: Cross-over; CTC: Common Terminology Criteria ; IRC: Independent Review Committee; INV: Investigator; IPE: Iterative Parameter Estimation; MCID: Minimum Clinically Important Difference; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar , n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Mortalität (Gesamtüberleben)**9 Monats-Datenschnitt****Gesamtpopulation**

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation gezeigt. In beiden Armen traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238; 0,789); $p = 0,0049$]. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population bestätigte dies Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216; 0,695); $p = 0,0010$].

Insgesamt wechselten zum ersten Datenschnitt 29 % ($n = 57$) der Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab aus diesem Grund unterschätzt wird.

Subpopulation doppelt refraktär

Für die Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer war der positive Einfluss von Ibrutinib auf das Gesamtüberleben noch deutlicher als für die Gesamtpopulation. Die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten im Vergleich zu jenen des Ofatumumab-Arms ein um 94,9 % verringertes Sterberisiko [HR (95 %-KI): 0,045 (0,005; 0,383); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 9,75 Monate). Die Analyse der ITT-Population ohne Zensierung der Studienteilnehmer, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, bestätigte das Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,051 (0,006; 0,412); $p = 0,0001$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 9,75 Monate).

18 Monats-Datenschnitt**Gesamtpopulation**

Bei Betrachtung des 18 Monats-Datenschnitts bestätigte sich das oben beschriebene verlängerte Gesamtüberleben durch eine Ibrutinib-Therapie. In beiden Armen traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 52,5 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,475 (0,284; 0,795); $p = 0,0046$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: 12,492). Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT Population, bei der Studienteilnehmer, die vom Ofatumumab-Arm zur Ibrutinib-Gruppe wechselten, nicht zensiert wurden bestätigte das Ergebnis. [HR (95 %-KI): 0,521 (0,323; 0,838); $p = 0,0072$] (medianes Gesamtüberleben Ibrutinib: n. e.; Ofatumumab: n. e.). Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 90,2 % im Ibrutinib-Arm und 81,3 % im Ofatumumab-Arm.

Subpopulation doppelt refraktär

Die Studienteilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation hatten unter Ibrutinib-Therapie ein deutlich verringertes Sterberisiko im Vergleich jenen des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 0,105 (0,029; 0,388); $p = 0,0001$]. Auch bei nicht-Zensierung der Studienteilnehmer bei *Cross-over* war das Ergebnis vergleichbar [HR (95 %-KI): 0,194 (0,061; 0,615); $p = 0,0020$]. Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 97,1 % im Ibrutinib-Arm und war im Ofatumumab-Arm nicht berechenbar.

Für die Nutzendimension *Mortalität* ergibt sich für die Population 1b damit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Für die Nutzendimension *Mortalität* ergibt sich für die Population 1b damit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

9 Monats-Datenschnitt

Gesamtpopulation

Für die Gesamtpopulation zeigte sich, bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 78,5 % statistisch signifikant reduziert [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146; 0,317); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Teilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation hatten unter Ibrutinib-Therapie laut IRC ebenfalls ein deutlich geringeres Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod als unter Ofatumumab-Therapie [HR (95 %-KI): 0,057 (0,013; 0,255); $p < 0,0001$]. Bei Auswertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt wurde dieses Ergebnis bestätigt [HR (95 %-KI): 0,040 (0,009; 0,176); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt

Gesamtpopulation

Das Progressions- oder Sterberisiko für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms war gegenüber Teilnehmern des Ofatumumab-Arms nach Prüfarzt-Bewertung um 89,4 % verringert [HR (95 %-KI): 0,106 (0,075; 0,151); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Das Ergebnis der Prüfarzt-Auswertung blieb gegenüber der zum neun Monats-Datenschnitt unverändert [HR (95 %-KI): 0,041 (0,013; 0,124); $p < 0,0001$].

Ansprechen**9 Monats-Datenschnitt****Gesamtpopulation**

Bezogen auf das Ansprechen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib behandelten Teilnehmern im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrate war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 38,5 % erhöht (42,6 vs. 4,1 %) [OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Die doppelt refraktäre Subpopulation zeigte eine Gesamtansprechrate von 38,2 % im Ibrutinib-Arm, während die Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms kein Ansprechen auf die Therapie zeigten (0,0 %).

18 Monats-Datenschnitt**Gesamtpopulation**

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrate war im Ibrutinib-Arm gegenüber dem Ofatumumab-Arm um 41,4 % erhöht (45,6 % vs. 4,2 %) [OR (95 %-KI): 19,73 (9,21; 42,26); $p < 0,0001$].

Subpopulation doppelt refraktär

Die Ergebnisse des Ansprechens waren im Vergleich zum median Follow-up von neuen Monaten unverändert.

Krankheitsbezogene Symptome**Gesamtpopulation**

Bei der Verbesserung der Symptome Nachtschweiß und Bauchschmerzen wurde in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung um mehr als einen Grad bei Teilnehmern im Ibrutinib-Arm gegenüber von Teilnehmern im Ofatumumab-Arm festgestellt. Eine Verbesserung des Symptoms Nachtschweiß betraf in der Ibrutinib-Gruppe 30,8 % der Studienteilnehmer, während es im Ofatumumab-Arm lediglich 19,4 % waren [OR (95 %-KI): 1,85 (1,156; 2,96); $p = 0,0104$; HR (95 %-KI): 1,618 (1,074; 2,438); $p = 0,0213$]. Teilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Verbesserung des Symptoms Bauchschmerzen (11,8 vs. 4,2 %) [OR (95 %-KI): 3,059 (1,332; 7,021); $p = 0,0084$; HR (95 %-KI): 2,187 (1,26; 6,299); $p = 0,0166$].

Subpopulation doppelt refraktär

Bei der Subpopulation doppelt refraktär konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**Gesamtpopulation****Compliance (Population 1b und 2):**

Die *Compliance*-Raten der Gesamtpopulation lag, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 60 %. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden (Ausnahme *Compliance*-Rate Ofatumumab in Woche 20: 54,0 %).

Mittelwertdifferenzen:

Für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 wurde bei Studienteilnehmern der Population 1b, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zu jenen, die Ofatumumab erhalten hatten kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten wurden für die Population 1b signifikante Unterschiede für die mediane Zeit bis zum Anstieg zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten eine kürzere Zeit bis zum Anstieg in den Symptomskalen Appetitlosigkeit [HR (95 %-KI): 1,688 (1,063; 2,679); $p = 0,0265$] und Diarrhoe [HR (95 %-KI): 1,768 (1,170; 2,671); $p = 0,0068$] als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms. Bei den Symptomskalen Appetitlosigkeit [OR (95 %-KI): 2,26 (1,37; 3,74); $p = 0,00$], Diarrhoe [OR (95 %-KI): 2,49 (1,57; 3,93); $p = 0,00$] und Übelkeit und Erbrechen [OR (95 %-KI): 1,87 (1,15; 3,04); $p = 0,01$; HR (95 %-KI): 1,464 (0,942; 2,276); $p = 0,0901$] zeigten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms häufiger einen Anstieg als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms.

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Teilnehmer der doppelt refraktären Subpopulation zeigten in beiden Therapiearmen vergleichbare Zeiten bis zum Anstieg oder Senkung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.

EQ-5D-5L

Gesamtpopulation

Compliance (Population 1b und 2):

Die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, betrug überwiegend über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 24 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des EQ-5D-5L-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf den *Utility Score* und die visuelle Analogskala wurde in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Die Ergebnisse sind zwischen den Behandlungsarmen homogen.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Gesamtpopulation wurde für den Fragebogen EQ-5D-5L bezogen auf die visuelle Analogskala ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Interventions-Gruppe beobachtet. Bei einer MCID von sieben Punkten zeigten 53,8 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Vergleich zu 41,3 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung. [OR (95 %-KI): 1,656 (1,110; 2,471); $p = 0,0134$; HR (95 %-KI): 1,196 (0,860; 1,663); $p = 0,2866$].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Gesamtpopulation in der visuellen Analogskala bei einer MCID von acht Punkten. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung (52,3 vs. 39,8 %) [OR (95 %-KI): 1,659 (1,111; 2,478); $p = 0,0133$; HR (95 %-KI): 1,222 (0,876; 1,704); $p = 0,2376$].

Bei einer MCID von zwölf Punkten wurde für die visuelle Analogskala bei 40,5 % der Studienteilnehmer der Gesamtpopulation, die mit Ibrutinib behandelt wurden eine Verbesserung dokumentiert. In der Kontroll-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei 26,0 % der Studienteilnehmer [OR (95 %-KI): 1,936 (1,261; 2,972); $p = 0,0025$; HR (95 %-KI): 1,426 (0,978; 2,079); $p = 0,065$].

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei der Subpopulation der doppelt refraktären Studienteilnehmer zeigte sich für den *Utility Score* bei einer MCID von sieben Punkten ein Wert zugunsten der Kontroll-Gruppe. Teilnehmer des Ofatumumab-Arms erreichten statistisch signifikant schneller eine Verbesserung des *Utility Scores* [HR (95 %-KI): 0,311 (0,119; 0,816); $p = 0,0177$]. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich auch bei der Verschlechterung des *Utility Scores*. Bei 47,1 % der Teilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden, wurde eine Verschlechterung dokumentiert, während sich der *Utility Score* im Kontroll-Arm bei 20,0 % der Teilnehmer verschlechterte. Diese Differenz war statistisch signifikant.

Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms erreichten bei einer MCID von acht Punkten statistisch signifikant schneller eine Verbesserung des *Utility Scores* als jene, die mit Ibrutinib behandelt wurden.

Hämatologische Verbesserung**Gesamtpopulation**

In der Studie PCYC-1112-CA war zwischen den Behandlungsgruppen die Gabe von Blutprodukten und hämatopoietischen Wachstumsfaktoren vergleichbar.

Im Ibrutinib-Arm kam es bei Studienteilnehmern, die zur *Baseline* eine Zytopenie aufwiesen insgesamt statistisch signifikant häufiger zu einer anhaltenden Verbesserung der ANC-Werte ($p < 0,0047$) und der Thrombozyten-Werte ($p < 0,0001$). Auch die Hämoglobin-Werte der Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe mit Zytopenie zur *Baseline* verbesserten sich anhaltend (69,4 % vs. 43,1 %, $p < 0,0001$).

Diese Ergebnisse werden bei Betrachtung der Gesamtpopulation als Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Lebensqualität***FACIT-Fatigue*****Gesamtpopulation*****Compliance* (Population 1b und 2):**

In der Studie PCYC-1112-CA lag die *Compliance*-Rate der Gesamtpopulation, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, überwiegend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis Woche 16 in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des FACIT-Fatigue-Fragebogens von über 60 % beobachtet werden.

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-Fatigue-Fragebogen war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von drei Punkten zeigten in der Gesamtpopulation Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung des FACIT-Fatigue als jene des Ofatumumab-Arms (56,4 vs. 42,3 %) [OR (95 %-KI): 1,762 (1,180; 2,630); $p = 0,0056$; HR (95 %-KI): 1,253 (0,902; 1,742); $p = 0,1786$].

Die Ergebnisse mit einer MCID von vier Punkten waren mit den oben beschriebenen Ergebnissen der MCID von drei Punkten vergleichbar. Unter Berücksichtigung einer MCID von sechs Punkten wurden zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare Werte dokumentiert. Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-*Fatigue*-Fragebogen war für die doppelt refraktäre Population zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

In der Subpopulation der doppelt refraktären Patienten hatten Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe statistisch häufiger eine Verschlechterung des FACIT-*Fatigue* um drei Punkte. Bei 55,9 % der Teilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden, verschlechterten sich die Werte. In der Kontroll-Gruppe wurde dies bei 24,0 % der Teilnehmer dokumentiert [OR (95 %-KI): 4,011 (1,282; 12,58); $p = 0,0170$; HR (95 %-KI): 1,339 (0,487; 3,677); $p = 0,5714$]. Die Ergebnisse mit einer MCID von vier und sechs Punkten waren mit denen von drei Punkten vergleichbar.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Gesamtpopulation

Mittelwertdifferenzen:

Bezogen auf die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde bei Studienteilnehmern, die mit Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für den allgemeinen Gesundheitszustand und für alle Funktionsskalen kein klinisch relevanter Unterschied dokumentiert.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigte sich für die Verschlechterung der kognitiven Funktion ein Vorteil zugunsten von Ibrutinib (31,8 % vs. 19,4 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 1,938 (1,217; 3,086); $p = 0,0053$]. Bei Studienteilnehmern des Kontroll-Arms wurde statistisch signifikant schneller eine Verschlechterung dokumentiert als bei denjenigen, die mit Ibrutinib behandelt worden waren. [HR (95 %-KI): 0,655 (0,457; 0,939); $p = 0,0212$].

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms in der Rollenfunktion statistisch signifikant häufiger eine Verschlechterung (25,0 vs. 41,5 %) [OR (95 %-KI): 2,131 (1,385; 3,279); $p = 0,0006$]. Bei Studienteilnehmern des Interventions-Arms trat die Verschlechterung statistisch signifikant schneller ein als bei jenen der Kontroll-Gruppe [HR (95 %-KI): 1,518 (1,042; 2,211); $p = 0,0298$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Subpopulation doppelt refraktär

Mittelwertdifferenzen:

Für keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lag zwischen den Behandlungsarmen ein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für die Studienpopulation der doppelt refraktären Teilnehmer wurde bei einer MCID von zehn in der Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil für Ofatumumab beobachtet. 50,0 % des Interventions-Arms hatten eine Verschlechterung der Rollenfunktion, während dies bei 24,0 % der Teilnehmer der Kontroll-Gruppe dokumentiert wurde [OR (95 %-KI): 3,167 (1,015; 9,879); $p = 0,0471$; HR (95 %-KI): 1,139 (0,416; 3,116); $p = 0,7995$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Bei doppelt refraktären Studienteilnehmern der Interventions-Gruppe wurde eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verbesserung des emotionalen Empfindens bei einer MCID von 20 Punkten beobachtet als bei jenen der Interventionsgruppe [HR (95 %-KI): 0,224 (0,059; 0,849); $p = 0,0278$].

EORTC-QLQ CLL 16

In der Studie PCYC-1112-CA wurden keine Daten anhand des EORTC QLQ-CLL16 erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtpopulation

Bei der Gesamtpopulation trat in beiden Armen nahezu bei jedem Teilnehmer ein unerwünschtes Ereignis auf (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gegenüber Ofatumumab zugeordneten Teilnehmern (41,5 vs. 30,4 %) [OR (95 %-KI): 1,629 (1,071; 2,479); $p = 0,0227$; HR (95 %-KI): 1,090 (0,775; 1,534); $p = 0,6190$]. Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis, ein zum Therapieabbruch oder Tod führte sowie jegliches unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 , die bei mindestens fünf Prozent der Gesamt- oder Subpopulation aufgetreten ist, waren *Neutropenie*, *Pneumonie*, *Thrombozytopenie* und *Anämie*. Die Ergebnisse zwischen den Armen waren vergleichbar. Das Auftreten schwerwiegender Pneumonien war zwischen den Gruppen vergleichbar (8,7 vs. 6,3 %).

Subpopulation doppelt refraktär

Bei nahezu jedem Teilnehmer in beiden Behandlungsgruppen trat ein unerwünschtes Ereignis auf (100 vs. 95,8 %). Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (52,9 vs. 41,7 %). Das Risiko ein zum Therapieabbruch oder Tod führendes sowie ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Bei der Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 5 %) ausgewählten unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Grad ≥ 3 traten die Ereignisse *Neutropenie* (23,5 vs. 12,5 %) und *Pneumonie* (17,6 vs. 4,2 %) in der Ibrutinib-Gruppe häufiger auf als in der Ofatumumab-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Armen waren nicht signifikant. Die Häufigkeiten für *Thrombozytopenie* und *Anämie* waren zwischen den Gruppen ausgeglichen.

Population 2

Tabelle 4-286: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 2 (PCYC-1112-CA, Subpopulation del17p)

Endpunkt	Patienten mit einer unbehandelten CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immun-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)		Zusatznutzen
Mortalität (Gesamtüberleben)			
ITT Hauptanalyse (Zensierung bei Cross-over)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,449; 95 %-KI: 0,191; 1,052; p = 0,0584		Beträchtlich
ITT Sensitivitätsanalyse (keine Zensierung bei Cross-over) ^a	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,429; 95 %-KI: 0,185; 0,997; p = 0,0428		
12-Monats-Überlebensrate	86,8 % vs. 73,3 %		
Morbidität (PFS)			
IRC-Auswertung	Median: n. e. vs. 5,836 Monate HR: 0,241; 95 %-KI: 0,132; 0,440; p < 0,0001		Erheblich
Morbidität (Gesamtansprechrater)			
IRC-Auswertung	Häufigkeit: 47,6 % vs. 4,7 % OR: 18,48; 95 %-KI: 5,24; 65,18; p < 0,0001 RR: 10,16; 95 %-KI: 3,27; 31,6; p < 0,0001 RD: 0,43; 95 %-KI: 0,3; 0,53; p < 0,0001		Erheblich
Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)			
Symptom	Verbesserung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung ≥ 1 Grad OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Kein Zusatznutzen
Gewichtsverlust	0,982 (0,344; 2,804); 0,9727 0,966 (0,363; 2,575); 0,9453	n. b. n. b.	
Fatigue	1,856 (0,911; 3,782); 0,0885 1,387 (0,822; 2,34); 0,2201	0,983 (0,191; 5,07); 0,984 0,964 (0,195; 4,778); 0,9645	
Anorexie	2,070 (0,494; 8,676); 0,3196 1,935 (0,484; 7,740); 0,3506	n. b. n. b.	
Nachtschweiß	1,241 (0,567; 2,716); 0,5882 1,155 (0,594; 2,246); 0,6719	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	3,749 (0,747; 18,809); 0,1083 3,506 (0,728; 16,876); 0,1177	n. b. n. b.	
Fieber	1,333 (0,286; 6,128); 0,7142 1,294 (0,290; 5,783); 0,7357	n. b. n. b.	

Endpunkt	Patienten mit einer unbehandelten CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immun-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)		Zusatznutzen
Morbidität (EORTC Symptomskalen)			
Skala	Anstieg 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Senkung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Kein Zusatznutzen
Fatigue	3,346 (1,526; 7,336); 0,0026 2,219 (1,106; 4,454); 0,0249	1,713 (0,849; 3,457); 0,133 0,839 (0,467; 1,508); 0,5572	
Übelkeit und Erbrechen	2,80 (1,115; 7,03); 0,0284 1,936 (0,820; 4,570); 0,1317	1,481 (0,553; 3,968); 0,4351 0,980 (0,383; 2,508); 0,9665	
Schmerz	0,980 (0,383; 2,508); 0,9665 1,730 (0,839; 3,567); 0,1377	1,307 (0,590; 2,896); 0,510 0,907 (0,429; 1,919); 0,7993	
Dyspnoe	0,929 (0,397; 2,174); 0,8644 0,680 (0,308; 1,499); 0,3389	1,286 (0,597; 2,770); 0,5208 0,870 (0,425; 1,781); 0,7038	
Insomnie	2,016 (0,886; 4,585); 0,0946 1,414 (0,657; 3,043); 0,3755	0,938 (0,417; 2,108); 0,8759 0,578 (0,272; 1,228); 0,1538	
Appetitlosigkeit	2,327 (0,869; 6,226); 0,0927 1,620 (0,636; 4,131); 0,3122	1,295 (0,593; 2,828); 0,5158 0,861 (0,422; 1,757); 0,6814	
Obstipation	1,723 (0,621; 4,774); 0,2958 1,174 (0,447; 3,084); 0,7451	2,275 (0,796; 6,498); 0,1249 1,594 (0,586; 4,335); 0,3614	
Diarrhoe	2,585 (1,127; 5,933); 0,025 1,559 (0,723; 3,361); 0,2577	0,737 (0,240; 2,260); 0,5934 0,484 (0,164; 1,429); 0,189	
Finanzielle Schwierigkeiten	1,820 (0,697; 4,752); 0,2214 1,147 (0,465; 2,830); 0,7666	0,840 (0,354; 1,994); 0,6932 0,566 (0,252; 1,274); 0,1691	
Morbidität (EQ-5D-5L)			
EQ-5D-5L	Verbesserung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 7 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Kein Zusatznutzen
VAS	1,829 (0,903; 3,703); 0,0934 1,168 (0,626; 2,180); 0,6255	0,651 (0,281; 1,505); 0,3149 0,527 (0,243; 1,142); 0,1045	
Utility Score	1,76 (0,852; 3,636); 0,1267 1,047 (0,552; 1,986); 0,8886	1,20 (0,546; 2,635); 0,6497 0,851 (0,415; 1,747); 0,6608	

Endpunkt	Patienten mit einer unbehandelten CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immun-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)		Zusatznutzen
Morbidität (Hämatologische Verbesserung)			
Hämatologische Verbesserung	OR(95%-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert		Erheblicher Zusatznutzen
Jegliche Verbesserung	7,829 (3,432; 17,861); < 0,0001 4,812 (2,428; 9,539); < 0,0001		
ANC	6,477 (2,059; 20,380); 0,0014 5,589 (1,880; 16,618); 0,0020		
Hämoglobin	4,495 (1,664; 12,145); 0,0030 2,206 (0,873; 5,576); 0,0944		
Thrombozyten	n. b. (3,529; 44,360); < 0,0001 9,173 (2,752; 30,573); 0,0003		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)			
FACIT-Fatigue	Verbesserung 4 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 4 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Kein Zusatznutzen
	2,083 (1,025; 4,234); 0,0425 1,005 (0,551; 1,836); 0,9859	1,226 (0,529; 2,842); 0,6349 0,846 (0,381; 1,882); 0,6826	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)			
Skala	Verbesserung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Verschlechterung 10 Punkte OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Kein Zusatznutzen
allgemeiner Gesundheitszustand	1,328 (0,659; 2,673); 0,4276 0,812 (0,447; 1,474); 0,4943	1,780 (0,757; 4,187); 0,1861 1,233 (0,560; 2,174); 0,6033	
Rollenfunktion	0,957 (0,462; 1,980); 0,9047 0,544 (0,283; 1,047); 0,0685	3,323 (1,428; 7,735); 0,0053 2,23 (1,036; 4,80); 0,0404	
emotionales Befinden	1,189 (0,556; 2,543); 0,6561 0,746 (0,375; 1,484); 0,4038	1,216 (0,535; 2,762); 0,6406 0,835 (0,393; 1,772); 0,6386	
physische Funktion	1,271 (0,603; 2,678); 0,5286 0,894 (0,462; 1,729); 0,7392	0,933 (0,407; 2,138); 0,8704 0,679 (0,316; 1,459); 0,3207	
kognitive Funktion	2,409 (1,046; 5,549); 0,0389 1,584 (0,731; 3,430); 0,2436	0,955 (0,485; 1,991); 0,9013 0,606 (0,317; 1,159); 0,1303	
soziale Funktion	1,746 (0,851; 3,586); 0,1288 1,235 (0,660; 2,312); 0,5085	1,601 (0,692; 3,705); 0,2712 1,068 (0,485; 2,349); 0,8707	

Endpunkt	Patienten mit einer unbehandelten CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immun-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)	Zusatznutzen
Nebenwirkungen		
UE	OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert	Kein Zusatznutzen
jegliches UE	n. b. (n. .b.); 0,9423 1,021 (0,677; 1,539); 0,9214	
jegliches SUE	1,464 (0,709; 3,023); 0,3025 0,838 (0,464; 1,511); 0,556	
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,393 (0,097; 1,595); 0,1912 0,359 (0,093; 1,394); 0,139	
UE, die zum Tod führten	0,982 (0,299; 3,23); 0,9767 0,721 (0,229; 2,269); 0,5766	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	0,903 (0,445; 1,883); 0,7771 0,694 (0,43; 1,12); 0,1345	
a: Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit Cross-over zur Ibrutinib-Gruppe b: IRC-Daten für 18 Monate nicht erhoben. c: CR, CRi, nPR oder PR CO: Cross-over; CTC: Common Terminology Criteria ; IRC: Independent Review Committee; INV: Investigator; IPE: Iterative Parameter Estimation; MCID: Minimum Clinically Important Difference; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar, n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Mortalität (Gesamtüberleben)

9 Monats-Datenschnitt

Für die Subpopulation del17p zeigte sich ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms. Die Ibrutinib-Behandlung führte zu einer Verringerung des Sterberisikos um 55,1 % [HR (95 %-KI): 0,449 (0,191; 1,052); p = 0,0584]. Wurden die Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten, nicht zensiert, zeigte sich ebenfalls eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Vergleich zum Ofatumumab-Arm [HR (95 %-KI): 0,429 (0,185; 0,997); p = 0,0428].

18 Monats-Datenschnitt

Del17p-Patienten unter Ibrutinib-Therapie hatten eine statistisch signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Studienteilnehmer des Vergleichsarms [HR (95 %-KI): 0,424 (0,198; 0,907); p = 0,0231]. Die Sensitivitätsanalyse, bei der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bei Cross-over in den Ibrutinib-Arm nicht zensiert wurden, bestätigte dieses Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,485 (0,232; 1,014); p = 0,0496]. Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 86,8 % im Ibrutinib-Arm und 73,3 % im Ofatumumab-Arm.

Für die Nutzendimension *Mortalität* ergibt sich für die Population 2 damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

9 Monats-Datenschnitt

Teilnehmer mit einer 17p-Deletion, hatten laut IRC-Bewertung unter Ibrutinib-Therapie ein reduziertes Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zu Studienteilnehmer, die Ofatumumab erhielten [HR (95 %-KI): 0,241 (0,132; 0,440); $p < 0,0001$]. Auch eine Bewertung durch Prüfer ergab ein vergleichbares Ergebnis [HR (95 %-KI): 0,176 (0,091; 0,339); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt

Eine Bewertung durch Prüfer zeigte auch zu diesem Zeitpunkt eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, als für Teilnehmer des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 0,130 (0,074; 0,230); $p < 0,0001$].

Ansprechen

9 Monats-Datenschnitt

Für die Subpopulation del17p zeigte sich eine Überlegenheit des Interventions-Arms gegenüber des Kontroll-Arms. Hier war die Gesamtansprechrates der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms gegenüber des Ofatumumab-Arms um 42,9 % erhöht (47,6 % vs. 4,7 %, [OR (95 %-KI): 18,48 (5,24; 65,18); $p < 0,0001$].

18 Monats-Datenschnitt

Auch nach einer medianen Studiendauer von 18 Monaten zeigte sich eine Überlegenheit des Interventions-Arms gegenüber dem Kontroll-Arm hinsichtlich der Gesamtansprechrates. Diese war um 44,5 % zugunsten der Behandlung mit Ibrutinib erhöht (49,2 % vs. 4,7 %, [OR (95 %-KI): 19,70 (5,59; 69,44); $p < 0,0001$].

Krankheitsbezogene Symptome

Bei der Subpopulation del17p konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigte sich in der Subpopulation del17p für die Zeit bis zum Anstieg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für das Symptom Fatigue. Teilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten hier eine kürzere Zeit bis zum Anstieg als Teilnehmer des Ofatumumab-Arms [HR (95 %-KI): 2,219 (1,106; 4,454); $p = 0,0249$]. Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms hatten zudem statistisch signifikant häufiger einen Anstieg (46,0 vs. 20,3 %) [OR (95 %-KI): 3,346 (1,526; 7,336); $p = 0,0026$]. Für die weiteren Symptomskalen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen dokumentiert.

EQ-5D-5L

Mittelwertdifferenzen:

Zwischen den Behandlungsarmen lag bei allen Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für den Fragebogen EQ-5D-5L wurde bezogen auf die visuelle Analogskala mit einer MCID von zwölf Punkten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib beobachtet. 47,6 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten im Vergleich zu 26,6 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verbesserung der visuellen Analogskala [OR (95 %-KI): 2,513 (1,195; 5,284); $p = 0,0151$; HR (95 %-KI): 1,592 (0,82; 3,092); $p = 0,1698$].

Hämatologische Verbesserung

Studienteilnehmer der Studie PCYC-1112-CA mit einer 17p-Deletion wiesen statistisch signifikant häufiger und früher eine anhaltende hämatologische Verbesserung auf, wenn sie Ibrutinib erhielten, als wenn sie Ofatumumab erhalten hatten [OR (95 %-KI): 7,829 (3,432; 17,861); $p < 0,0001$; HR (95 %-KI): 4,812 (2,428; 9,5399); $p < 0,0001$]. Auch eine anhaltende Verbesserung der ANC-Werte, der Hämoglobin-Werte sowie der Thrombozyten-Werte trat bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie statistisch signifikant häufiger und früher auf als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms. Bei Studienteilnehmern der del17p-Population, die eine Zytopenie zur *Baseline* aufwiesen unterschied sich die Häufigkeit der Transfusionsgabe nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität***FACIT-Fatigue***

Mittelwertdifferenzen:

Die Lebensqualität erhoben durch den FACIT-Fatigue-Fragebogen war für die doppelt refraktäre Population zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Minimal Clinically Important Difference:

Unter Berücksichtigung einer MCID von vier Punkten zeigten statistisch signifikant mehr Teilnehmer des Ibrutinib-Arms eine Verbesserung des FACIT-Fatigue (55,6 %), als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms (37,5 %) [OR (95 %-KI): 2,083 (1,025; 4,234); $p = 0,0425$; HR (95 %-KI): 1,005 (0,551; 1,836); $p = 0,9859$].

Bei einer MCID mit drei und sechs Punkten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen berichtet.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Mittelwertdifferenzen:

Für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lag zwischen den Behandlungsarmen ein klinisch relevanter Unterschied vor.

Minimal Clinically Important Difference:

Für die Skala Rollenfunktion zeigten in der del17p-Subpopulation bei einer MCID von zehn Punkten 38,1 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms und 15,6 % der Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms eine Verschlechterung [OR (95 %-KI): 3,323 (1,428; 7,735); $p = 0,0053$]. Die Differenz war zuungunsten von Ibrutinib statistisch signifikant. Bei Studienteilnehmern der Interventions-Gruppe wurde im Vergleich zu jenen der Kontroll-Gruppe schneller eine Verschlechterung beobachtet [HR (95 %-KI): 2,23 (1,036; 4,80); $p = 0,0404$].

Des Weiteren wurde für die Verbesserung der Skala kognitive Funktion ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention dokumentiert [OR (95 %-KI): 2,409 (1,046; 5,549); $p = 0,0389$; HR (95 %-KI): 1,584 (0,731; 3,430); $p = 0,2436$].

Bezogen auf eine MCID von 15 Punkten wurden für alle Skalen vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Unter Berücksichtigung einer MCID von 20 Punkten wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib für die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands dokumentiert [OR (95 %-KI): 2,250 (1,058; 4,784); $p = 0,0351$; HR (95 %-KI): 1,431 (0,737; 2,782); $p = 0,2901$]. Für die anderen Skalen wurden für eine MCID von 20 Punkten vergleichbare Werte dokumentiert.

EORTC-QLQ CLL 16

In der Studie PCYC-1112-CA wurden keine Daten anhand des EORTC QLQ-CLL16 erhoben.

Nebenwirkungen

Bei nahezu jedem Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion wurde ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (100 vs. 96,8 %). Das Risiko ein zum Tod oder Therapieabbruch führendes unerwünschtes Ereignis, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie eine Nebenwirkung mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden, war in beiden Behandlungsarmen für Teilnehmer mit einer 17p-Deletion nicht signifikant unterschiedlich.

Das unerwünschte Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 , welches am häufigsten auftrat, war Neutropenie (12,7 vs. 16,1 %). Zwischen der Ibrutinib- und Ofatumumab-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie und Anämie. Das Auftreten schwerwiegender Pneumonien unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (7,9 vs. 6,5 %).

Subgruppen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Ansprechen, krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EQ-5D-5L, hämatologische Verbesserung, Lebensqualität (FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)* und *Nebenwirkungen* wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI-Stadium, ECOG PS bei Randomisierung, *Bulky Disease* (Tumormasse), Anzahl an Vortherapien, Refraktäre Erkrankung (zu Purinanalog-Therapie), del17p, del11q, β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* dargestellt.

In allen Subgruppen war trotz Hinweisen auf Effektmodifikation eine vergleichbare Tendenz für alle Endpunkte zu beobachten. In den dargestellten Subgruppen profitierten die Studienteilnehmer von einer Ibrutinib-Behandlung in vergleichbarem Umfang. Für den Endpunkt Wirksamkeit gibt es daher keine Anhaltspunkte für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den *a priori* geplanten Subgruppen.

Abschließende Bewertung

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Anwendungsgebiet A (CLL)

Population 1a

Für CLL Patienten, die nach einer Vortherapie weiterhin für eine Chemotherapie in Frage kommen (Population 1a), ergibt sich aus der Studie CLL3001 ein **beträchtlicher Überlebensvorteil**. Dieser Überlebensvorteil zeigt sich, obwohl 30 % der Patienten vom Kontroll-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt sind (*Cross-over*). In dieser ITT Analyse reduzierte das Risiko zu versterben sich unter einer Kombinationstherapie von Ibrutinib mit BR gegenüber einer Therapie mit BR um **37 %**. Nach einem und zwei Jahren lebten noch 93 % bzw. 89 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 89 % bzw. 84 % im Kontroll-Arm. Da in dieser ITT Analyse die Patienten des Kontroll-Arms trotz der zusätzlichen Therapie mit Ibrutinib im Kontroll-Arm ausgewertet wurden, handelt es sich hier um eine Unterschätzung des Überlebensvorteils von Ibrutinib. Der korrigierte Effekt, also ohne die Verzerrung durch das *Cross-over*, zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ibrutinib. Wenn das *Cross-over* durch das präspezifizierte Korrekturverfahren IPCW behoben wird, zeigt sich eine statistisch signifikante **Risikoreduktion von 45 %**. Diese präspezifizierte Hauptanalyse konnte durch mehrere Sensitivitätsanalysen, in denen das *Cross-over* durch weitere Verfahren korrigiert wurde, bestätigt werden. Da die Kombination von Bendamustin/Rituximab die am häufigsten verordnete Chemo-Immuntherapie bei vorbehandelten Patienten mit CLL darstellt, belegen diese Ergebnisse, dass die Mehrheit der Patienten im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie von der Ibrutinib-Therapie im Gesamtüberleben profitieren.

Dieser Effekt von Ibrutinib auf das **Überleben** der Patienten wird sogar noch übertroffen, wenn eine Ibrutinib-Monotherapie über einen adjustierten indirekten Vergleich über die Brücke Ofatumumab mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes verglichen wird. Je nach angewandter Methode beträgt die Risikoreduktion hier zwischen **90 %** (Bucher Methode) und **74 %** (Bayes'sche Netzwerk-Meta-Analyse).

Durch die beiden oben aufgeführten Vergleiche mit zwei randomisierten Ibrutinib Phase III-Studien wird der Überlebensvorteil von Ibrutinib gegenüber der für die Population 1a definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus einer *patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab*, belegt.

Dieser Effekt auf das Überleben der Patienten wird darüber hinaus auch hinsichtlich der Morbidität, gemessen am **progressionsfreien Überleben** (nach ein Jahr und zwei Jahren waren noch 86 % bzw. 74 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 51 % bzw. 19 % im Kontroll-Arm frei von einer Progression) und am **Ansprechen** auf die Therapie mit Ibrutinib, belegt. Hier zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diese positiven Ergebnisse bei der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch vermehrte **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Bei Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich hier keine größeren signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Ibrutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach AM-NutzenV § 5 (Zusatznutzen) liegt bei der Zusammenschau der Ergebnisse für die Population der vorbehandelter CLL Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Dieser beträchtliche Zusatznutzen ergibt sich maßgeblich aus einem moderaten Überlebensvorteil und einer verbesserten Morbidität unter einer Mono- und unter einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib. Dieser beträchtliche Zusatznutzen wird nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen beeinträchtigt. Da dieser Bewertung zwei randomisierte Phase III-Studien zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem **Hinweis** einzustufen. Damit liegt für die Population 1a in der Gesamtschau mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Population 1b

Für CLL Patienten, die nach einer Vorbehandlung nicht mehr für eine Chemotherapie geeignet sind (Population 1b), ergibt sich aus der Studie PCYC-1112-CA ein **erheblicher Überlebensvorteil**. Dieser Überlebensvorteil ergibt sich sowohl für Patienten, die nicht mehr für eine Purinanaloga-basierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) in Frage kommen als auch für Patienten, die doppelt refraktär sind und deshalb für keine weitere Chemotherapie mehr in Frage kommen. In der PCYC-1112-CA zeigt die ITT Analyse für die doppelt refraktären Patienten ein um **95 % reduziertes Risiko** unter einer Therapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab zu versterben. Dabei konnte eine statistische Signifikanz sowohl in der Gesamtpopulation (trotz eines *Cross-overs* von etwa 30 % der Patienten des Kontroll-Arms in den Ibrutinib-Arm) als auch in der Subpopulation der doppelt refraktären Patienten gezeigt werden. In der Gesamtpopulation betrug die Überlebensrate nach einem Jahr 90 % vs. 81 %. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass der Kontroll-Arm der Studie PCYC-1112-CA aus Ofatumumab bestand, was eine Übertherapie für die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* darstellt. Unter Beachtung der Verzerrung durch das *Cross-over* und der Übertherapie durch Ofatumumab gegenüber einer *Best-Supportive-Care* ist davon auszugehen, dass der wahre Überlebensvorteil von Ibrutinib noch deutlich über dem bereits erheblichen Überlebensvorteil liegt.

Darüber hinaus zeigte sich auch im Bereich der Morbidität, gemessen anhand des **progressionsfreien Überlebens (ein Jahresrate: 66 % vs. 6 %) und Ansprechens**, eine **deutliche Überlegenheit von Ibrutinib** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* (hier repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Diese positiven Ergebnisse in der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich keine gravierenden signifikanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und BSC (repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Nach AM-NutzenV § 5 (Zusatznutzen) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, der sich maßgeblich aus der erheblichen Reduktion des Risikos zu versterben ergibt. Dieser erhebliche Überlebensvorteil zusammen mit der verbesserten Morbidität unter Ibrutinib in der Population vorbehandelter CLL Patienten, für die eine Chemotherapie nicht mehr angezeigt ist, muss nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen herabgestuft werden. Da dieser Bewertung Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem Hinweis einzustufen. Damit liegt für Ibrutinib in der Population 1b in der Gesamtschau mindestens ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Population 2

Die Population **der therapienaiven Patienten mit einer 17p-Deletion** oder TP53 Mutation (Population 2) stellt grundsätzlich eine Hochrisikogruppe dar. Diese Patientenpopulation hatte bisher keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen. Die überzeugenden Ergebnisse von Ibrutinib bei vorbehandelten Patienten mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation hat die europäische Zulassungsbehörde dazu veranlasst, von sich aus auch für unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation eine Zulassung zu erteilen. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse von Ibrutinib zu beurteilen.

Für die Population der Patienten in Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ergibt sich aus der Studie PCYC-1112-CA ein **Überlebensvorteil**. Trotz eines *Cross-overs* von etwa 30 % der Patienten des Kontroll-Arms in den Ibrutinib-Arm zeigt die ITT Analyse für die Patienten mit 17p-Deletion ein um **57 %** reduziertes Risiko unter einer Therapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab zu versterben. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass der Kontroll-Arm der Studie PCYC-1112-CA aus Ofatumumab bestand, was eine Übertherapie für die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* darstellt. Unter Beachtung der Verzerrung durch das *Cross-over* und der Übertherapie durch Ofatumumab gegenüber einer *Best-Supportive-Care* ist davon auszugehen, dass der wahre Überlebensvorteil von Ibrutinib noch deutlich über dem bereits erheblichen Überlebensvorteil liegt.

Darüber hinaus zeigte sich auch im Bereich Morbidität, gemessen anhand des **progressionsfreien Überlebens und Ansprechens**, eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* (hier repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Diese positiven Ergebnisse bei der Mortalität und Morbidität werden nicht durch eine eingeschränkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder durch vermehrte **unerwünschte Ereignisse** eingeschränkt. Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten mit Ibrutinib zeigten sich keine größeren signifikanten Unterschiede zwischen Ibrutinib und *Best-Supportive-Care* (repräsentiert durch eine Therapie mit Ofatumumab).

Nach AM-NutzenV § 5 (Zusatznutzen) liegt für Ibrutinib ein erheblicher Zusatznutzen vor, der sich maßgeblich aus der Reduktion des Risikos zu versterben ergibt. Dieser in der Hochrisikogruppe der Patienten mit 17p-Deletion erzielte Überlebensvorteil ist vor dem Hintergrund der Unterschätzung des Therapieeffekts durch das *Cross-over* und die Übertherapie mit Ofatumumab als Vertreter für eine *Best-Supportive-Care* als erheblich einzustufen. Dieser erhebliche Überlebensvorteil zusammen mit der verbesserten Morbidität unter Ibrutinib in einer Hochrisikopopulation wird nicht durch eine eingeschränkte Lebensqualität oder durch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen gemindert. Da dieser Bewertung Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zugrunde liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen mit mindestens einem Hinweis einzustufen. Damit liegt in der Gesamtschau für die Population 2 ein **Hinweis auf einen erheblichen** Zusatznutzen für Ibrutinib vor.

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

Tabelle 4-287: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Beträchtlich
Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Erheblich
Patienten mit unbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation	Beträchtlich

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.

Population 1a:

In der systematischen Literaturrecherche konnten keine Studien identifiziert werden, in denen Ibrutinib direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapie“ verglichen wird. Aus diesem Grund wurde zum einen die Studie CLL3001 als direkte Evidenz herangezogen, jedoch zusätzlich ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Ofatumumab zwischen der Studie PCYC-1112-CA und der Studie OMB114242 durchgeführt. Als unterstützende Analyse wurde zusätzlich eine Netzwerk-Meta-Analyse über den Brückenkomparator Ofatumumab zwischen der Studie PCYC-1112-CA und den Studien GS-1101 und OMB114242 sowie ein nicht adjustierter indirekter Vergleich zwischen den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 durchgeführt.

Population 1b:

In der systematischen Literaturrecherche konnten keine Studien identifiziert werden, in denen Ibrutinib direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best Supportive Care oder Idelalisib“ verglichen wird. Aus diesem Grund wurde zum einen die Studie PCYC-1112-CA als direkte Evidenz herangezogen, jedoch zusätzlich eine Netzwerk-Meta-Analyse über den Brückenkomparator Ofatumumab zwischen der Studie PCYC-1112-CA und den Studien GS-1101 und OMB114242 durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Die Zulassungsstudie PCYC-1102 und die *Follow up*-Studie PCYC-1103 werden in diesem Dossier der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch auf Basis der RCT CLL3001 und PCYC-1112-CA sowie auf dem indirekten Vergleich mit der Studie OMB114242.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Tabelle 4-288: Liste der eingeschlossenen Studie

Studie	Datenquellen
PCYC-1112-CA	Studienprotokoll bis Amendment Nr. 4 [61], Amendment Nr. 5 [136]
	Studienbericht [38]
	Statistical Methods [80]
	Nachberechnungen PCYC-1112-CA und CLL3001 [Quelle: 68-69; 71-79; 81-95; 97-100; 102-113; 115-118; 142-145]
	Publikation Byrd et al. 2014 [58]
	clinicaltrials.gov: NCT01578707 [51]
	ICTRP: NCT01578707 [52]
	clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-000694-23 [53]
PCYC-1102-CA	Studienprotokoll [137]
	Studienbericht [41]
	Statistical Methods [134]
	Publikationen Byrd et al. 2013 [131] und O'Brien et al. 2014 [138] und Byrd et al. 2015 [139]
	clinicaltrials.gov: NCT01105247 [128]
	ICTRP: NCT01105247 [129]

Studie	Datenquellen
PCYC-1103-CA	Studienprotokoll Amendment 3[140], Amendment 4 [141]
	Publikation O'Brian et al. 2014 [130]
	Publikation O'Brian et al. 2014 [130]
	Zusatzanalysen [135]
	clinicaltrials.gov: NCT01109069 [132]
	ICTRP: NCT01109069 [133]
CLL3001	Studienprotokoll [42]
	Studienbericht [39]
	Nachberechnungen PCYC-1112-CA und CLL3001 [Quelle: 68-69; 71-79; 81-95; 97-100; 102-113; 115-118; 142-145]
	Publikation Hallek et al. 2015 [59]
	clinicaltrials.gov: NCT01611090 [54]
	ICTRP: NCT01611090 [55]
	PharmNet-Bund: EudraCT2012-000600-15 [56]
	clinicaltrials.register: EudraCT2012-000600-15 [57]
OMB114242	Publikation Österborg et al. 2014 [126] und Österborg et al. 2016 [124] und Publikation Tam et al. 2015 [45]
	clinicaltrials.gov: NCT01313689 [46]
	ICTRP: EudraCT 2010-023066-52 [119]
	clinicaltrials.eu: EudraCT 2010-023066-52 [120]
	PharmNetBund: EudraCT 2010-023066-52 [121]
GS-1101	Publikation Jones et al. 2015 [125] und Publikation Diels et al. 2015 [44] and Sorensen et al. 2015 [127]
	clinicaltrials.gov: NCT01659021 [49]
	ICTRP: NCT01659021 [122]
	clinicaltrials.register: EudraCT2012-001236-65 [123]

4.7 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-080/083
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-123.
3. Janssen-Cilag International NV. 2015. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015. IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden.
5. Wong S. S., Wilczynski N. L. & Haynes R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA 94(4): 451-455.
6. Schulz K. F., Altman D. G., Moher D. & Group Consort. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Bmj 340: c332.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie.
8. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., de Haes J. C. & et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 85(5): 365-376.
9. Groenvold M., Klee M. C., Sprangers M. A. & Aaronson N. K. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. Journal of clinical epidemiology 50(4): 441-450.
10. Cohen J. 1960. This Week's Citation Classic. Educational and Psychological Measurement. 20: 37-46.
11. Hjerstad M. J., Fossa S. D., Bjordal K. & Kaasa S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol 13(5): 1249-1254.

12. Zeng L., Chow E., Zhang L., Tseng L. M., Hou M. F., Fairchild A., Vassiliou V., Jesus-Garcia R., Alm El-Din M. A., Kumar A., Forges F., Chie W. C., Bedard G. & Bottomley A. 2012. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 20(12): 3307-3313.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Ibrutinib (CLL).
14. Osoba D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology* 16(1): 139-144.
15. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M & Stubbings A. 1997. Measuring the Health-related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: Validity, Responsivness and Reliability of Euroqol (ED-5D). *British Journal of Rheumatology* 36: 551-559.
16. EuroQol 2015. EQ-5D-5L Value Sets. <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-value-sets.html>
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Ivacaftor.
18. Pickard A. S., Neary M. P. & Cella D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes* 5: 70.
19. Walters S. J. & Brazier J. E. 2005. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 14(6): 1523-1532.
20. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., Hillmen P., Keating M. J., Montserrat E., Rai K. R., Kipps T. J. & International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111(12): 5446-5456.
21. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E., Gascoyne R. D., Specht L., Horning S. J., Coiffier B., Fisher R. I., Hagenbeek A., Zucca E., Rosen S. T., Stroobants S., Lister T. A., Hoppe R. T., Dreyling M., Tobinai K., Vose J. M., Connors J. M., Federico M., Diehl V. & International Harmonization Project on Lymphoma. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25(5): 579-586.

22. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa). 0000. vfa - Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.
24. Beauchemin C., Johnston J.B., Lapierre M. & Aissa F. J. L. . 2012. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia. ESMO Congress 2012.
25. Hallek M., Knauf W., Dreyling M. & Trumper L. 2013. [Current and future indications for bendamustine: chronic lymphocytic leukemia, indolent lymphoma, mantle cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphomas]. Onkologie 36 Suppl 1: 11-18.
26. European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.
27. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). 2007. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.
28. European Medicines Agency (EMA). 2012. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.
29. Cheson B.D., Byrd J.C., Rai K.R., Kay N.E., O'Brien S.M. & Flinn I.W. 2012. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Decitabin.
31. Shanafelt T. D., Bowen D., Venkat C., Slager S. L., Zent C. S., Kay N. E., Reinalda M., Sloan J. A. & Call T. G. 2007. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. British journal of haematology 139(2): 255-264.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Verfahrensordnung.
33. Szende A., Schaefer C., Goss T. F., Heptinstall K., Knight R., Lubbert M., Deschler B., Fenaux P., Mufti G. J., Killick S. & List A. F. 2009. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health and quality of life outcomes 7: 81.

34. Bundesministerium für Gesundheit. Stand 2014. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130 b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertung - AMNutzenv).
35. Victorson D., Soni M. & Cella D. 2006. Metaanalysis of the Correlation between Radiographic Tumor Response and Patient-Reported Outcomes. Cancer.
36. Cella D., Lai J. S., Chang C. H., Peterman A. & Slavin M. 2002. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer 94(2): 528-538.
37. Cella D., Eton D. T., Lai J. S., Peterman A. H. & Merkel D. E. 2002. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. Journal of pain and symptom management 24(6): 547-561.
38. Pharmacyclics Inc. 2014. Clinical Study Report PCYC-1112-CA.
39. Pharmacyclics Inc. 2015. Clinical Study Report CLL3001.
40. Janssen-Cilag GmbH. 2015. Appendix Analysen mit Crossover Korrekturmethode für Gesamtüberleben_CLL3001.
41. Pharmacyclics Inc. 2013. Clinical Study Report PCYC-1102-CA.
42. Pharmacyclics Inc. 2012. Protocol CLL3001.
43. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. & Walter S. D. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology 50(6): 683-691.
44. Diels J., Van Sanden, S. 2015. Bayesian Network Meta-analysis to Assess Relative Efficacy of Ibrutinib Versus Idelalisib + Ofatumumab and Physician's Choice in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Milan, Italy.
45. Tam C., Sorensen, S., Sengupta, N., Diels, J., Van Sanden, S., Trambitas, C., Pan, F., Dorman, E., Xu, Y., Wildgust, M. 2015. Indirect Comparison of Ibrutinib vs. Physician's Choice in previously treated CLL patients International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia. Sydney Australia.
46. Clinical Trials GOV 2015. GlaxoSmithKline_2015_NCT01313689_CTGOV. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01313689>
47. Schöttker B., Lühmann, D., Boukhemair, D., Raspe, H. 2009. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren, Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 1. Auflage.

48. Song F., Altman D. G., Glenny A. M. & Deeks J. J. 2003. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *Bmj* 326(7387): 472.
49. Clinical Trials GOV 2015. Gilead Sciences_2015_NCT01659021_CTGOV. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01659021>
50. Dias S., Welton, N.J., Sutton, A.J., Ades, AE. 2011. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 2: A GENERALISED LINEAR MODELLING FRAMEWORK FOR PAIRWISE AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS.
51. Clinical Trials GOV 2015. Janssen Research & Development, LLC_2015_NCT01578707_CTGOV. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707>
52. WHO ICTRP 2015. Pharmacyclics_NCT01578707_WHOICTRP. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578707>
53. EU-CTR 2015. Pharmacyclics, Incorporated_2015_EUCTR2012-000694-23_CTEU. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000694-23/GB>
54. Clinical Trials GOV 2015. Pharmacyclics_2015_NCT01611090_CTGOV <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01611090>
55. WHO ICTRP 2015. Janssen Research & Development, LLC_2015_NCT01611090_WHOICTRP. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611090>
56. PharmNet Bund 2015. Janssen Research & Development, LLC_2015_EUCTR2012-000600-15 _PharmNet. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR
57. EU-CTR 2015. Janssen Research & Development, LLC_2015_EUCTR2012-000600-15_CTEU. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000600-15>
58. Byrd J. C., Brown J. R., O'Brien S., Barrientos J. C., Kay N. E., Reddy N. M., Coutre S., Tam C. S., Mulligan S. P., Jaeger U., Devereux S., Barr P. M., Furman R. R., Kipps T. J., Cymbalista F., Pocock C., Thornton P., Caligaris-Cappio F., Robak T., Delgado J., Schuster S. J., Montillo M., Schuh A., de Vos S., Gill D., Bloor A., Dearden C., Moreno C., Jones J. J., Chu A. D., Fardis M., McGreivy J., Clow F., James D. F., Hillmen P. & Investigators Resonate. 2014. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine* 371(3): 213-223.
59. Hallek M., Kay N. E., Osterborg A., Chanan-Khan A. A., Mahler M., Salman M., Wan Y., Sun S., Zhuang S. H. & Howes A. 2015. The HELIOS trial protocol: a phase

- III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 11(1): 51-59.
60. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_Baseline Charakteristika_del17p_doppelt refraktär.
61. Pharmacyclics Inc. 2012. Protocol and Amendments PCYC-1112-CA
62. Blankart RC., Koch, T., Linder, R., Verheyen, F., Schreyögg, J., Stargardt, T. 2013. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphan Journal of Rare Diseases* 8(32).
63. Janssen Research & Development. 2015. Statistical Analysis Plan CLL3001.
64. Robins JM., Hernan, MA., Brumback, B. 2000. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. *Epidemiology* 11(5): 550-560.
65. Robins JM.; Finkelstein, DM. 2000. Correcting for Noncompliance and Dependent Censoring in an AIDS Clinical Trial with Inverse Probability for Censoring Weighted (IPCW) Log-Rank Test. *Biometrics* 56: 779-788.
66. Robins JM., Tsiatis, AA. 1991. Correcting for Non-Compliance in Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models. *Communications in Statistics-Theory and Methods* 20(8): 2609-2631.
67. Branson M. & Whitehead J. 2002. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med* 21(17): 2449-2463.
68. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_Gesamtüberleben.
69. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Gesamtüberleben.
70. Hillmen P., Fraser, G., Jones, J., Rule, S., O'Brien, S., Dilhuydy, MS., Jaeger, U., Grosicki, S., Cymbalista, F., Sun, S., Ninomoto, J., Mahler, M., Cheng, M., Diels, J., Clow, F., Salman, M., James, D., Howes, A., Chanan-Khan, A. 2015. Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustin + Rituximab (BR), and Ibrutinib + BR in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE™ and HELIOS Trials. American Society of Hematology. Orlando, FL, USA.
71. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_PFS.
72. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_Gesamtansprechen.
73. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Gesamtansprechen.
74. Pharmacyclics Inc. 2014. Nachberechnungen: Shift Table of Disease-related Symptoms.

75. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Krankheitsbezogene Symptome.
76. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_Krankheitsbezogene Symptome_1Grad.
77. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Krankheitsbezogene Symptome_1Grad.
78. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_Krankheitsbezogene Symptome_2Grad.
79. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Krankheitsbezogene Symptome_2Grad.
80. Pharmacyclics Inc. 2013. Appendix 9 - Statistical Methods and Supplemental Reports - PCYC-1112-CA.
81. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EORTC-Symptome_MMRM.
82. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EORTC-Symptome_MMRM.
83. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EORTC-Symptome_MCID10.
84. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EORTC-Symptome_MCID10.
85. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EORTC-Symptome_MCID15.
86. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EORTC-Symptome_MCID15.
87. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EORTC-Symptome_MCID20.
88. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EORTC-Symptome_MCID20.
89. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EQ-5D-5L_MMRM.
90. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EQ-5D-5L_MCID.
91. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EQ-5D-5L_MCID.
92. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_hämatologische Verbesserung.

93. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_hämatologische Verbesserung.
94. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Transfusionen.
95. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_Transfusionen.
96. Smith TJ., Bohlke, K., Lyman, GH., Carson, KR., Crawford, J., Cross, SJ., Goldberg, JM., Khatcheressian, JL., Leighl, NB., Cheryl L. Perkins, Somlo, G, Wade, JL., Wozniak, AJ., and Armitage, JO. 2015. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 33.
97. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen FACIT-Fatigue_MMRM.
98. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen FACIT-Fatigue_MMRM.
99. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen FACIT-Fatigue_MCID.
100. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen FACIT-Fatigue_MCID.
101. QL Coordinator Quality of Life Unit. 2001. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels, Belgium.
102. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EORTC-Funktion_MMRM.
103. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EORTC-Funktion_MMRM.
104. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EORTC-Funktion_MCID10.
105. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EORTC-Funktion_MCID10.
106. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EORTC-Funktion_MCID15.
107. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EORTC-Funktion_MCID15.
108. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_EORTC-Funktion_MCID20.
109. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_EORTC-Funktion_MCID20.

110. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_unerwünschte Ereignisse.
111. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_unerwünschte Ereignisse.
112. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_unerwünschte Ereignisse_CTC-Grad 3_Detaildarstellung.
113. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_unerwünschte Ereignisse_CTC-Grad 3_Detaildarstellung.
114. Janssen-Cilag GmbH. 2015. Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V_ 2014-11-01-D-141.
115. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_unerwünschte Ereignisse_EAIR.
116. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse_EAIR.
117. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_UE CTC-Grad 3_EAIR.
118. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Detaillierte Analyse SUE.
119. WHO ICTRP 2015. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd_2015_EUCTR2010-023066-52-SE _WHOICTRP.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023066-52-SE>
120. EU-CTR 2015. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd_2015_EUCTR2010-023066-52_CTEU. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023066-52>
121. PharmNet Bund 2015. GlaxoSmith_Kline_2015_EUCTR2010-023066-52_PharmNet. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR
122. WHO ICTRP 2015. Gilead Sciences_2015_NCT01659021_WHOICTRP.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659021>
123. EU-CTR 2015. Gilead Sciences, Inc._2015_EUCTR2012-001236-65_CTEU.
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001236-65>
124. Österborg, A., Udvardy, M., Zaritskey, A., Andersson, P. O., Grosicki, S., Mazur, G., Kaplan, P., Steurer, M., Schuh, A., Montillo, M., Kryachok, I., Middeke, J. M., Kulyaba, Y., Rekhman, G., Gorczyca, M., Daly, S., Chang, C. N., Lisby, S., Gupta, I. 2016. Österborg. 2016. Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Leukemia and Lymphoma. Leukemia & Lymphoma.

125. Jones J., Wach, M., Robak, T., Brown, JR., Menter, AR., Vandenberghe, E., Ysebaert, L., Wagner-Johnston, N., Polikoff, J., Salhan, H., Taylor, K., Coutre, S., Spurgeon, S., Kendall, S., Flinn, I., Dreiling, L., Cho, Y., Peterman, S., Dubowy, R., Owen, C. 2015. Results of a phase III randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL, USA.
126. Österborg A., Udvardy, M., Zaritskey, A., Andersson, P-O., Grosicki, S., Mazur, G., Kaplan, P., Steurer, M., Schuh, A., Montillo, M., Kryachok, I., Middeke, M., Kulyaba, Y., Rekhtman, G., Gorczyca, M., Daly, S., Chai-Ni, C., Lisby, S. and Gupta, I. 2014. Ofatumumab (OFA) Vs. Physician's Choice (PC) of Therapy in Patients (pts) with Bulky Fludarabine Refractory (BFR) Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): Results of the Phase III Study OMB114242 Annual Meeting and Exposition. San Francisco, CA, USA.
127. Sorensen S., Tam, C., Diels, J., Van Sanden, S., Wildgust, M., Trambitas, C., Pan, F., Dorman, E., Xu, Y. and Sengupta, N. 2015. Indirect Comparison of Ibrutinib Versus Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia. Sydney, Australia.
128. Clinical Trials GOV 2015. Pharmacyclics_2015_NCT01105247_CTGOV. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01105247>
129. WHO ICTRP 2015. Pharmacyclics_2015_NCT01105247_WHOICTRP. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105247>
130. O'Brien S. M. , Furman R. R., Coutre S. E. , Flinn I., Burger J. A. , Blum K. A. , Sharman J. P. , Jones J. A. , Wierda W. G. , Zhao W. , Heerema N. A., Johnson A. J. , Tran A., Zhou C., Bilotti E., James D. F. , Byrd J. C. & Talcott J. A. 2014. Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease. PRESENTATION Top Line Results. J Clin Oncol.
131. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E., Flinn I. W., Burger J. A., Blum K. A., Grant B., Sharman J. P., Coleman M., Wierda W. G., Jones J. A., Zhao W., Heerema N. A., Johnson A. J., Sukbuntherng J., Chang B. Y., Clow F., Hedrick E., Buggy J. J., James D. F. & O'Brien S. 2013. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. The New England journal of medicine 369(1): 32-42.
132. Clinical Trials GOV 2015. Janssen Research & Development, LLC_2015_NCT01109069_CTGOV. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01109069>
133. WHO ICTRP 2015. Pharmacyclics_2015_NCT01109069_WHOICTRP. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01109069>
134. Pharmacyclics Inc. 2013. Appendix 9 - Statistical Methods and Supplemental Reports - PCYC-1102-CA.

135. Pharmacyclics Inc. 2014. Protocol PCYC-1102-CA/PCYC-1103-CA Zusatzanalysen.
136. Pharmacyclics Inc. 2014. Protocol Amendment No. 5 PCYC-1112-CA
137. Pharmacyclics Inc. 2010. Protocol PCYC-1102-CA Amendment 5.
138. O'Brien S., Furman R. R., Coutre S. E., Sharman J. P., Burger J. A., Blum K. A., Grant B., Richards D. A., Coleman M., Wierda W. G., Jones J. A., Zhao W., Heerema N. A., Johnson A. J., Izumi R., Hamdy A., Chang B. Y., Graef T., Clow F., Buggy J. J., James D. F. & Byrd J. C. 2014. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *The Lancet. Oncology* 15(1): 48-58.
139. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E., Burger J. A., Blum K. A., Coleman M., Wierda W. G., Jones J. A., Zhao W., Heerema N. A., Johnson A. J., Shaw Y., Bilotti E., Zhou C., James D. F. & O'Brien S. 2015. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 125(16): 2497-2506.
140. Pharmacyclics Inc. 2012. Protocol PCYC-1103-CA Amendment 3.
141. Pharmacyclics Inc. 2014. Protocol PCYC-1103-CA Amendment 4.
142. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Compliance-Raten_Lebensqualität.
143. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_Compliance-Raten_Lebensqualität.
144. Janssen-Cilag GmbH. 2015. CLL3001_Nachberechnungen_Interaktionstests.
145. Janssen-Cilag GmbH. 2015. PCYC-1112-CA_Nachberechnungen_Interaktionstests.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	12.11.2015	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	881.497
3	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	12
4	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	2
5	3 TO 4	13
6	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	158
7	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	158
8	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	621
9	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	204
10	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	426
11	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	19
12	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	22
13	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
14	6 TO 13	773
15	5 AND 14	8
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 53.259.068 Hits).		

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	11.12.2015	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [5]	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
16	ME60	25.476.439
17	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	376

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
18	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	211
19	17 TO 18	430
20	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	12.615
21	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	12.615
22	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	24.542
23	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	14.811
24	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	11.619
25	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1516
26	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1601
27	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	185
28	20 TO 27	28.064
29	19 AND 28	235
30	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	89.599
31	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	398.843
32	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5067
33	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	98.883
34	CT=RANDOMIZATION	84.133
35	CT=DOUBLE BLIND STUDY	130.659
36	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	24.511
37	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.181
38	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1073
39	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6193
40	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6870
41	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	229
42	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6468
43	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	66.804
44	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	44.571
45	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.456.435
46	(36 TO 44) AND 45	35.162

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
47	30 TO 35 OR 46	666.462
48	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	398.843
49	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	421.395
50	PLACEBO/(TI; AB; CT)	171435
51	48 TO 50	675.698
52	29 AND 47	9
53	29 AND 51	9
54	52 OR 53	10
55	DT=CLINICAL TRIAL	494.019
56	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	173.227
57	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.241
58	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	9.892.437
59	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD####.)	1.285.094
60	55 TO 59	9.896.362
61	29 AND 60	131
62	54 OR 61	131
63	62 AND LA=(ENGL; GERM)	127
a: Suchschritt 1-15: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	12.11.2015
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [5]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
64	EM74	26.901.132
65	CT=IBRUTINIB	1290
66	TE=IBRUTINIB	818
67	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	1269
68	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	342
69	65 TO 68	1386
70	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	27.109
71	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	27.109
72	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	36.990

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
73	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7416
74	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	18.593
75	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2076
76	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2268
77	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
78	70 TO 77	43.294
79	69 AND 78	785
80	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	202.960
81	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	394.715
82	CT=OPEN STUDY	21.239
83	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	17.640
84	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	17.947
85	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	708
86	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	50416
87	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	21.631
88	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	1964
89	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6423
90	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	125.562
91	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	61.540
92	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.859.084
93	(83 TO 91) AND 92	84.775
94	80 TO 82 OR 93	511.287
95	RANDOM?/(TI; AB)	1.026.072
96	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	359.113
97	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	162.648
98	95 TO 97	1.247.961
99	79 AND 94	103
100	79 AND 98	67
101	99 OR 100	129

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
102	CT=CLINICAL TRIAL	857.065
103	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	65.336
104	CT=CLINICAL STUDY	115.116
105	FT=(TRIAL? OR STUD?)/(CT; TI)	10.193.533
106	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)	3.903.560
107	102 TO 106	10.472.942
108	79 AND 107	580
109	101 OR 108	584
110	109 NOT SU=MEDLINE	568
111	110 AND LA=(ENGL; GERM)	565
112	CCTR93; ME60; EM74	53.259.068
113	63 OR 111	692
114	check duplicates: unique in s=113	617
115	111 AND 114	490
a: Suchschritt 1-63: Siehe Suche in Cochrane-und Medline-Datenbank.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Ofatumumab

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	12.11.2015
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	881.497
3	FT= OFATUMUMAB	35
4	FT=ARZERRA	1
5	FT=(OFATUMUMABUM OR HUMA% CD20 OR HUMA%CD20 OR GSK 1841157 OR GSK1841157 OR L01XC10)	5
6	3 TO 5	37
7	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	156
8	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	156
9	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	621
10	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	204

11	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	426
12	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	19
13	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	22
14	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
15	7 TO 14	773
16	6 AND 15	21

a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 53.259.068 Hits).

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	12.11.2015	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [5]	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
17	ME60	25.476.439
18	TE=OFATUMUMAB	148
19	FT=OFATUMUMAB	298
20	FT=ARZERRA	6
21	FT=(OFATUMUMABUM OR HUMA% CD20 OR HUMA%CD20 OR GSK 1841157 OR GSK1841157 OR L01XC10)	150
22	18 TO 21	431
23	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	12.615
24	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	12.615
25	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	24.542
26	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	14.811
27	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	11.619
28	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1516
29	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1601
30	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	185
31	23 TO 30	28.064
32	22 AND 31	187

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
33	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	89.599
34	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	398.843
35	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5067
36	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	98.883
37	CT=RANDOMIZATION	84.133
38	CT=DOUBLE BLIND STUDY	130.659
39	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	24.511
40	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.181
41	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1073
42	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6193
43	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6870
44	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	229
45	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6468
46	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	66.804
47	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	44.571
48	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.456.435
49	(39 TO 47) AND 48	35.162
50	33 TO 38 OR 49	666.462
51	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	398.843
52	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	421.395
53	PLACEBO/(TI; AB; CT)	171.435
54	51 TO 53	675.698
55	32 AND 50	16
56	32 AND 54	21
57	55 OR 56	24
58	57 AND LA=(ENGL; GERM)	23
a: Suchschritt 1-16: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	12.11.2015	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [5]	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien	

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
59	EM74	26.901.132
60	CT=OFATUMUMAB	1603
61	TE=OFATUMUMAB	1295
62	FT=OFATUMUMAB	1633
63	FT=ARZERRA	253
64	FT=(OFATUMUMABUM OR HUMA% CD20 OR HUMA%CD20 OR GSK 1841157 OR GSK1841157 OR L01XC10)	334
65	60 TO 64	1887
66	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	27.109
67	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	27.109
68	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	36.990
69	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7416
70	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	18.593
71	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2076
72	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2268
73	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
74	66 TO 73	43.294
75	65 AND 74	983
76	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	202.960
77	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	394.715
78	CT=OPEN STUDY	21.239
79	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	17.640
80	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	17.947
81	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	708
82	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	50.416
83	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	21.631
84	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	1964

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
85	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6423
86	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	125.562
87	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	61.540
88	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	585.984
89	(79 TO 87) AND 88	84.775
90	76 TO 78 OR 89	511.287
91	RANDOM?/(TI; AB)	1.026.072
92	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	359.113
93	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	162.648
94	91 TO 93	1.247.961
95	75 AND 90	168
96	75 AND 94	134
97	95 OR 96	220
98	97 NOT SU=MEDLINE	216
99	98 AND LA=(ENGL; GERM)	214
100	CCTR93; ME60; EM74	53.259.068
101	16 OR 58 OR 99	258
102	check duplicates: unique in s=101	223
103	99 AND 102	186
a: Suchschritt 1-58: Siehe Suche in Cochrane-und Medline-Datenbank.		

Suche nach RCT mit Bendamustin plus Rituximab

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	01.12.2015
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	881.497
3	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID)	83
4	FT=LEVACT	0

5	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	1
6	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	0
7	3 TO 6	84
8	FT=RITUXIMAB	1139
9	FT=MABTHERA	30
10	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	14
11	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	6
12	8 TO 11	1149
13	7 AND 12	40
14	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	156
15	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	156
16	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	624
17	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	204
18	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	426
19	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	19
20	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	22
21	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
22	14 TO 21	773
23	13 AND 22	19
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 53.378.207 Hits).		

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.12.2015	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [5]	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien	
#^a	Suchbegriffe	Ergebnis
24	ME60	25.536.079
25	TE=BENDAMUSTINE	409
26	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID)	689

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
27	FT=LEVACT	3
28	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	39
29	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	10
30	25 TO 29	705
31	TE=RITUXIMAB	9412
32	FT=RITUXIMAB	14.958
33	FT=MABTHERA	150
34	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	247
35	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	56
36	31 TO 35	15.014
37	30 AND 36	326
38	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	12.626
39	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	12.626
40	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	24.591
41	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	14.831
42	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	11.653
43	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1526
44	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1606
45	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	185
46	38 TO 45	28.131
47	37 AND 46	139
48	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	89.638
49	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	399.441
50	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5072
51	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	99.010
52	CT=RANDOMIZATION	84.219
53	CT=DOUBLE BLIND STUDY	130.775
54	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	24.552
55	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.215
56	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1073
57	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6198

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
58	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6884
59	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	229
60	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6477
61	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	67.036
62	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	44.706
63	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.461.207
64	(54 TO 62) AND 63	35.300
65	48 TO 53 OR 64	667.395
66	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	399.441
67	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	422.935
68	PLACEBO/(TI; AB; CT)	171.940
69	66 TO 68	677.670
70	47 AND 65	13
71	47 AND 69	23
72	70 OR 71	24
73	72 AND LA=(ENGL; GERM)	23
a: Suchschritt 1-23: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	01.12.2015
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [5]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
74	EM74	26.960.631
75	CT=BENDAMUSTINE	3107
76	TE=BENDAMUSTINE	2116
77	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID)	3230
78	FT=LEVACT	9
79	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	236

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
80	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	22
81	75 TO 80	3236
82	CT=RITUXIMAB	48.198
83	TE=RITUXIMAB	36.346
84	FT=RITUXIMAB	49.590
85	FT=MABTHERA	1835
86	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	2757
87	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	144
88	82 TO 87	49.645
89	81 AND 88	2045
90	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	27.220
91	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	27.220
92	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	37.127
93	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7448
94	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	18.687
95	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2085
96	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2274
97	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
98	90 TO 97	43.459
99	89 AND 98	1044
100	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	203.185
101	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	395.960
102	CT=OPEN STUDY	21.349
103	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	17.859
104	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	18.169
105	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	719
106	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	50.740
107	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	21.777
108	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	1974
109	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6507

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
110	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	126.570
111	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	61.996
112	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.873.072
113	(103 TO 111) AND 112	85.450
114	100 TO 102 OR 113	513.354
115	RANDOM?/(TI; AB)	1.029.618
116	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	359.803
117	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	162.937
118	115 TO 117	1.251.814
119	99 AND 114	154
120	99 AND 118	145
121	119 OR 120	212
122	121 NOT SU=MEDLINE	208
123	122 AND LA=(ENGL; GERM)	205
124	CCTR93; ME60; EM74	53.378.207
125	23 OR 73 OR 123	247
126	check duplicates: unique in s=125	216
127	123 AND 126	174
a: Suchschritt 1-73: Siehe Suche in Cochrane-und Medline-Datenbank.		

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib OR PCI-32765 OR PCI32765 OR Imbruvica [Intervention] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase] Study Type: Interventional Studies
Treffer	83

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] PCI-32765 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] PCI32765 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] Imbruvica [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
Treffer	31

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] PCI-32765 [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] PCI32765 [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] Imbruvica [Intervention] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	135

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#_DEFANCHOR
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] PCI-32765 [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] PCI32765 [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Imbruvica [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Ibrutinib [Product Name] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] PCI-32765 [Product Name] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] PCI32765 [Product Name] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Imbruvica [Product Name] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	15

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Ofatumumab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.11.2015
Suchstrategie	Ofatumumab OR Arzerra OR "GSK 1841157" OR GSK1841157 OR "Humac CD20" OR "Humax CD20" OR HumaxCD20 OR Humax-CD20 [Intervention] AND („Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase] Study Type: All Studies
Treffer	17

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	07.11.2015
Suchstrategie	Ofatumumab [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase] Arzerra [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase] "GSK 1841157" [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase] GSK1841157 [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase] "Humac CD20" [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase] "Humax CD20" [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase] HumaxCD20 [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase] Humax-CD20 [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase]
Treffer	23
Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2015
Suchstrategie	Ofatumumab [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] Arzerra [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] "GSK 1841157" [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] GSK1841157 [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] "Humac CD20" [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] "Humax CD20" [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] HumaxCD20 [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] Humax-CD20 [Intervention] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	146
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#_DEFANCHOR
Datum der Suche	07.11.2015
Suchstrategie	Ofatumumab [Active Substance] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Arzerra [Active Substance] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] "GSK 1841157" [Active Substance] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] GSK1841157 [Active Substance] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] "Humac CD20" [Active Substance] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] "Humax CD20" [Product Name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] HumaxCD20 [Active Substance] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Humax-CD20 [Active Substance] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Ofatumumab [Product name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Arzerra [Product name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]

	"GSK 1841157" [Product name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] GSK1841157 [Product name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] "Humac CD20" [Product name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] "Humax CD20" [Product Name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] HumaxCD20 [Product name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Humax-CD20 [Product name] AND ("Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	10

Suche nach RCT mit Bendamustin plus Rituximab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.11.2015
Suchstrategie	(Bendamustin OR Bendamustine Hydrochloride OR Cimet 3393 OR Cytostasan OR Imet 3393 OR Levact OR Treanda OR Ribomustin) AND (Rituximab OR Idec c2b8 OR Mabthera OR Rituxan OR Rituxin) [All Studies] AND („Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase] Study Type: All Studies
Treffer	32

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	19.11.2015
Suchstrategie	(Bendamustin OR Bendamustine Hydrochloride OR Cimet 3393 OR Cytostasan OR Imet 3393 OR Levact OR Treanda OR Ribomustin) [Intervention] AND (Rituximab OR Idec c2b8 OR Mabthera OR Rituxan OR Rituxin) [Intervention] AND ("Phase III", "Phase IV") [Select Trial Phase]
Treffer	31
Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2015
Suchstrategie	Rituximab AND Bendamustin [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] Rituximab AND Bendamustin Hydrochloride [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] Rituximab AND Teandra [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] Rituximab AND Ribomustin [Intervention] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	151

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#_DEFANCHOR
Datum der Suche	19.11.2015
Suchstrategie	Rituximab OR Mabthera OR Rituxan AND Bendamustin [Active Substance] AND (“Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase] Rituximab OR Mabthera OR Rituxan AND Bendamustin [Product name] AND (“Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
Treffer	13

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

Tabelle 4-289: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund Population 1a	Ausschlussgrund Population 1b	Ausschlussgrund Population 2
1	Byrd JC. <i>et al.</i> (2013): A randomized, multicenter, open-label, phase III study of the Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765) versus ofatumumab in patients (pts) with relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): RESONATE. <i>Journal of clinical oncology</i> 31.	Publikationstyp: keine Primärquelle	Publikationstyp: keine Primärquelle	Publikationstyp: keine Primärquelle
2	Hillmen P. <i>et al.</i> (2014): Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III PCYC-1112 resonate(TM) trial. <i>Haematologica</i> 99.	Publikationstyp: keine Primärquelle	Publikationstyp: keine Primärquelle	Publikationstyp: keine Primärquelle
3	Langerbeins P. <i>et al.</i> (2015): The CLL12 trial protocol: a placebo-controlled double-blind Phase III study of ibrutinib in the treatment of early-stage chronic lymphocytic leukemia patients with risk of early disease progression. <i>Future oncology</i> (London, England) 11, pp. 1895-1903.	Population: Einschlusskriterium unbehandelte CLL Teilnehmer	Population: Einschlusskriterium unbehandelte CLL Teilnehmer	Population: Einschlusskriterium unbehandelte CLL Teilnehmer

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-290: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem Brückenkomparator Ofatumumab

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund Population 1a	Ausschlussgrund Population 1b
1	Byrd JC. <i>et al.</i> (2013): A randomized, multicenter, open-label, phase III study of the Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765) versus ofatumumab in patients (pts) with relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): RESONATE. <i>Journal of clinical oncology</i> 31.	Publikationstyp: keine Primärquelle	Publikationstyp: keine Primärquelle
2	Hillmen P. <i>et al.</i> (2014): Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III PCYC-1112 resonate(TM) trial. <i>Haematologica</i> 99.	Publikationstyp: keine Primärquelle	Publikationstyp: keine Primärquelle
3	Robak T. <i>et al.</i> (2015): Results of a phase 3 randomized controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Haematologica</i> 100.	Publikationstyp: keine Primärquelle	Publikationstyp: keine Primärquelle
4	Flinn I. <i>et al.</i> (2013): A phase III, randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (GS-1101) in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Journal of clinical oncology</i> 31.	Publikationstyp: keine Primärquelle	Publikationstyp: keine Primärquelle

Tabelle 4-291: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem Brückenkomparator Bendamustin plus Rituximab

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund Population 1a
1	Leblond V. <i>et al.</i> (2012). Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: Interim results of a phase IIIB study (mable). <i>Blood</i> 120.	Publikationstyp: keine Primärquelle
2	Cramer P. <i>et al.</i> (2015). Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): First results from a randomized, double-blind, phase 3 study. <i>Haematologica</i> 100, pp. 55-56.	Publikationstyp: keine Primärquelle
3	Cramer P. <i>et al.</i> (2011). Second-line therapies after treatment with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or fludarabine and cyclophosphamide alone (FC) for chronic lymphocytic leukemia (CLL) within the CLL8-protocol of the German CLL study group (GCLLSG). <i>Blood</i> 118.	Publikationstyp: keine Primärquelle

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)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
ClinicalTrials.GOV*		Population 1a	Population 1b	Population 2
1	AbbVie Genentech/Roche. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. 10-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	Intervention	Intervention	Intervention
2	Acerta Pharma BV. ClinicalTrials.gov: Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. 26-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
3	Bayer. ClinicalTrials.gov: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 27-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455297	Indikation	Indikation	Indikation
4	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Rituximab, Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory CLL/SLL. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	Intervention	Intervention	Intervention
5	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenström's Macroglobulinemia. 20-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Indikation	Indikation	Indikation
6	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacoclinics. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	Population	Population	Population
7	Farrukh Awan Pharmacoclinics Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518555	Intervention	Intervention	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Studientyp	Studientyp	Studientyp
8	German CLL Study Group. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. 24-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Studientyp	Studientyp	Studientyp
9	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. 23-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388048	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
10	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. 29-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232386	Studientyp, Population	Studientyp, Population	Studientyp, Population
11	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacoclinics. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Indikation	Indikation	Indikation
12	Innate Pharma. ClinicalTrials.gov: Combination Study of IPH2201 With Ibrutinib in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 22-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557516	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
13	Janssen Biotech, I. P. ClinicalTrials.gov: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Indikation	Indikation	Indikation
14	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Indikation	Indikation	Indikation
15	Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Ibrutinib With Nivolumab in Participants With Hematologic Malignancies. 16-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329847	Intervention, Endpunkt	Intervention, Endpunkt	Intervention, Endpunkt
16	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). 21-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Studientyp	Studientyp	Studientyp
17	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090	Einschluss	Population, Intervention	Population, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
18	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination With Either Bendamustine and Rituximab or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Participants With Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. 14-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440			
19	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. 14-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387	Population, Vergleichs-therapie	Einschluss	Einschluss
20	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776840			
21	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Newly Diagnosed Non-Germinal Center B-Cell Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855750			
22	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. 16-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949			
23	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib (a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor), Versus Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021			
24	Janssen Research & Development, L. P. L. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. 20-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791			
25	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. 8-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415608			
26	Jeffrey Jones Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 21-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	Intervention	Intervention	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Studientyp	Studientyp	Studientyp
27	Kami Maddocks Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. 18-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Studientyp	Studientyp	Studientyp
28	Lund University Hospital Celgene Corporation Janssen, L. N. L. G. ClinicalTrials.gov: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 3-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460276	Indikation	Indikation	Indikation
29	M.D.Anderson Cancer Center Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Nivolumab With Ibrutinib for Relapsed, Refractory or High-Risk Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 22-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420912	Intervention	Intervention	Intervention
30	M.D.Anderson Cancer Center Janssen, L. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide. 9-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532257	Indikation	Indikation	Indikation
31	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Determine Effects of the Btk Inhibitor PCI-32765 on Leukemia Cell Kinetics and Trafficking, Using Heavy Water Labeling in Subjects With CLL and SLL. 13-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt
32	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Indikation	Indikation	Indikation
33	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib Plus Rituximab With Hyper-CVAD Consolidation in Newly Diagnosed Young Patients With Mantle Cell Lymphoma. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Indikation	Indikation	Indikation
34	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Indikation	Indikation	Indikation
35	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Vergleichstherapie	Einschluss	Einschluss
36	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of the Combination of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 and Rituximab in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients. 9-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520519	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
37	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclycs Janssen Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Ibrutinib + Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Indikation	Indikation	Indikation
38	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclycs Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 28-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Indikation	Indikation	Indikation
39	Margaret Tempero University of California, S. F. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. 7-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Indikation	Indikation	Indikation
40	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). 13-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Indikation	Indikation	Indikation
41	Nantes University Hospital Janssen, L. R. P. A. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab, GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. 24-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Indikation	Indikation	Indikation
42	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 29-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	Population	Population	Vergleichstherapie
43	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077	Indikation	Indikation	Indikation
44	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Stage IV Cutaneous Melanoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581930	Indikation	Indikation	Indikation
45	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Indikation	Indikation	Indikation
46	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 11-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
47	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. 2-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Indikation	Indikation	Indikation
48	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 29-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Population	Population	Vergleichs-therapie
49	National Heart, L. a. B. I. N. N. I. o. H. C. C. C. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). 4-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Population	Population	Population
50	National Heart, L. a. B. I. N. N. I. o. H. C. C. C. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 27-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Studientyp	Studientyp	Studientyp
51	NCIC Clinical Trials Group Janssen, L. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. 29-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Indikation	Indikation	Indikation
52	Northwestern University Janssen Scientific Affairs, L. N. C. I. N. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. 14-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Indikation	Indikation	Indikation
53	Peter MacCallum Cancer Centre, A. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). 27-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Indikation	Indikation	Indikation
54	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 7-3-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Indikation	Indikation	Indikation
55	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. 13-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Studientyp	Studientyp	Studientyp
56	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. 4-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	Indikation	Indikation	Indikation
57	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Population	Population	Vergleichs-therapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
58	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Open-Label Phase 2a Study of Ibrutinib With or Without Cytarabine in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Indikation	Indikation	Indikation
59	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With R/R Lymphomas. 23-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587299	Intervention	Intervention	Intervention
60	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib vs Placebo, in Combination With Nab-paclitaxel and Gemcitabine, in the First Line Treatment of Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (RESOLVE). 23-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436668	Indikation	Indikation	Indikation
61	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolisä,,ç), in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Indikation	Indikation	Indikation
62	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Indikation	Indikation	Indikation
63	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. 4-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Indikation	Indikation	Indikation
64	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 8-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Indikation	Indikation	Indikation
65	Pharmacyclics AstraZeneca Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Indikation	Indikation	Indikation
66	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 2-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Indikation	Indikation	Indikation
67	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide (Pomalystä,,ç) and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Indikation	Indikation	Indikation
68	Pharmacyclics Janssen Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 24-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Studientyp, Population	Studientyp, Population	Studientyp, Population
69	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase 2 Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. 25-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Studientyp, Population	Studientyp, Population	Studientyp, Population
70	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 Versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE-2). 14-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Population	Population	Population
71	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578707	Vergleichs-therapie	Einschluss	Einschluss
72	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (PCI-32765 Versus Chlorambucil). 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724346	Population	Population	Population
73	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia. 27-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Indikation	Indikation	Indikation
74	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. 3-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109069	Studientyp	Studientyp	Studientyp
75	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. 10-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Indikation	Indikation	Indikation
76	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. C. C. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide, With and Without Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 26-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Indikation	Indikation	Indikation
77	Pharmacyclics Ohio State University. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. 28-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217749	Studientyp	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
78	Swiss Group for Clinical Cancer Research. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. 17-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Indikation	Indikation	Indikation
79	Swiss Group for Clinical Cancer Research Nordic Lymphoma Group. ClinicalTrials.gov: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111	Indikation	Indikation	Indikation
80	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. 8-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
81	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 16-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301156	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie, Population
82	The Lymphoma Academic Research Organisation. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. 4-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542514	Indikation	Indikation	Indikation
83	University of California, S. D. P. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. 29-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768	Population	Population	Studientyp
EU Clinical Trials Register*		Population 1a	Population 1b	Population 2
84	Acerta Pharma, B. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. 14-5-2014. http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Intervention	Intervention	Intervention
85	Janssen-Cilag International N.V. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. 8-6-2015. http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Indikation	Indikation	Indikation
86	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or.. 5-9-2012. http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15	Einschluss	Population	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Studientyp	Studientyp	Studientyp
87	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-label, PCI-32765 (Ibrutinib) Long-term Extension Study. 15-1-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004225-24	Studientyp	Studientyp	Studientyp
878	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study of PCI-32765 (ibrutinib) in Subjects with Refractory Follicular Lymphoma. 5-2-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004097-26	Indikation	Indikation	Indikation
89	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Brutonâ€™s Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Tamsinolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell L.. 24-1-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74	Indikation	Indikation	Indikation
90	LYSARC. ClinicalTrialsRegister.eu: BIBLOS (BTK Inhibition in B-cell LymphomaS). 24-7-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000771-33	Studientyp	Studientyp	Studientyp
91	Medical University of Graz. ClinicalTrialsRegister.eu: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. 4-5-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	Indikation	Indikation	Indikation
92	Nordic Lymphoma Group. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial of ibrutinib, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. 27-11-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005541-36	Indikation	Indikation	Indikation
93	Pharmacyclics, I. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter phase 2 study of Brutonâ€™s tyrosine kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 17-5-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022939-11	Indikation	Indikation	Indikation
94	University of Birmingham. ClinicalTrialsRegister.eu: ICI-CLL: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. 20-2-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003608-11	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt
95	University of Cologne. ClinicalTrialsRegister.eu: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Three Arm Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of Ibrutinib vs. Placebo in Previously Untreated Binet Stage A CLL Patients.. 31-3-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003211-22	Population	Population	Einschluss

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
96	University of Cologne. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA1.. 29-12-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000569-35	Studientyp	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
97	University of Leeds. ClinicalTrialsRegister.eu: FLAIR: Front-Line therapy in CLL: Assessment of Ibrutinib + Rituximab. 23-6-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001944-76	Population	Population	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>		<i>Population 1a</i>	<i>Population 1b</i>	<i>Population 2</i>
98	Boston Biomedical, I. WHO ICTRP: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352558	Studientyp, Vergleichs-therapie	Studientyp, Vergleichs-therapie	Studientyp, Vergleichs-therapie
99	Celgene Corporation. WHO ICTRP: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341781	Indikation	Indikation	Indikation
100	Craig Portell, M.D. WHO ICTRP: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	Indikation	Indikation	Indikation
101	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Phase I/Ib Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. 6-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268851	Studientyp	Studientyp	Studientyp
102	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537613	Studientyp	Studientyp	Studientyp, Population
103	Georgetown University. WHO ICTRP: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory CLL. 17-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200848	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
104	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Evaluation of the Clinical-Biological Characteristics and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib-named Patient Program. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582320	Studientyp	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
105	Hackensack University Medical Center. WHO ICTRP: Dose Finding Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765) Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446236	Indikation	Indikation	Indikation
106	Janssen Pharmaceutical, K.K. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556892	Studientyp	Studientyp	Studientyp
107	Janssen Pharmaceutical, K.K. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. 12-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704963	Indikation, Population	Indikation, Population	Indikation, Population
107 8	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969266	Indikation, Population	Indikation, Population	Indikation, Population
109	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866033	Indikation, Population	Indikation, Population	Indikation, Population
110	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626651	Population, Intervention	Population, Intervention	Population, Intervention
111	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763021	Indikation, Population	Indikation, Population	Indikation, Population
112	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01674322	Population, Endpunkt	Population, Endpunkt	Population, Endpunkt

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Population, Studientyp, Endpunkt	Population, Studientyp, Endpunkt	Population, Studientyp, Endpunkt
113	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820936	Population, Studientyp, Endpunkt	Population, Studientyp, Endpunkt	Population, Studientyp, Endpunkt
114	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of Ibrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271438	Indikation, Population	Indikation, Population	Indikation, Population
115	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767948	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp
116	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437019	Studientyp	Studientyp	Studientyp
117	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of Ibrutinib Suspension and Sprinkle Formulations Compared to Capsules in Healthy Adults. 12-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390609	Indikation, Studientyp, Endpunkt	Indikation, Studientyp, Endpunkt	Indikation, Studientyp, Endpunkt
118	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569750	Studientyp	Studientyp	Studientyp
119	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. 12-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381080	Studientyp	Studientyp	Studientyp
120	Jennifer, W. WHO ICTRP: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303392	Intervention	Intervention	Intervention, Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
121	Kristie, B. WHO ICTRP: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. 4-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479842	Indikation	Indikation	Indikation
122	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. 17-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02309580	Indikation	Indikation	Indikation
123	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219737	Indikation	Indikation	Indikation
124	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ibrutinib and Palbociclib Isethionate in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	Indikation	Indikation	Indikation
125	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. 31-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109224	Population	Population	Population
126	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955499	Studientyp	Studientyp	Studientyp
127	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886859	Intervention	Intervention	Intervention, Population
128	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160015	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
129	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Dose-Adjusted-Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (DA-TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203526	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
130	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829568			
131	NCIC Clinical Trials Group. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Studientyp	Studientyp	Studientyp
132	Other Collaborative groups Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib, Rituximab and mini-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) therapy in very elderly patients with newly diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000551594	Indikation	Indikation	Indikation
133	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludara-bine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Benda-mustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leuke-mia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Studientyp	Studientyp	Studientyp
134	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849654	Studientyp	Studientyp	Studientyp
135	Plymouth Hospitals, N.H.S. WHO ICTRP: ENRICH Ibru-tinib for untreated mantle cell lymphoma. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Indikation	Indikation	Indikation
136	Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267590	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt
137	TG Therapeutics, I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combi-nation With TGR-1202 +/- Ibrutinib in Patients With B-cell Malignancies. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006485	Intervention	Intervention	Intervention
138	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lym-phomas. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055924	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
		Indikation	Indikation	Indikation
139	University of California, D. WHO ICTRP: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553941			
140	University of Washington. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207062	Studientyp	Studientyp	Studientyp
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde				

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Ofatumumab

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
Clinical Trials.GOV*		Population 1a	Population 1b
1	Gilead Sciences. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 30-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021	Vergleichstherapie	Einschluss
2	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Investigating Clinical Efficacy of Ofatumumab in Adult Rheumatoid Arthritis (RA) Patients Who Had an Inadequate Response to MTX Therapy. 8-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611455	Indikation	Indikation
3	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Investigating Clinical Efficacy of Ofatumumab in Adult Rheumatoid Arthritis (RA) Patients Who Had an Inadequate Response to TNF-Î± Antagonist Therapy. 22-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603525	Indikation	Indikation
4	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab + Chlorambucil vs Chlorambucil Monotherapy in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 12-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748189	Intervention, Population	Intervention, Population
5	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab Added to Fludarabine-Cyclophosphamide vs Fludarabine-Cyclophosphamide Combination in Relapsed Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia. 16-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824265	Intervention	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
6	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared With Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Unresponsive to Rituximab or a Rituximab-Containing Regimen. 24-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077518	Intervention	Intervention
7	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab Maintenance Treatment vs No Further Treatment in Relapsed CLL Responding to Induction Therapy. 2-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039376	Population	Population
8	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. 9-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014208	Indikation	Indikation
9	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab vs Physician's Choice in Subjects With Bulky Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 29-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313689	Einschluss	Vergleichstherapie
10	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Single Agent Ofatumumab Vs. Single Agent Rituximab in Indolent B-Cell Non Hodgkin Lymphoma Relapsed After Rituximab-Containing Therapy. 15-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200589	Indikation	Indikation
11	GlaxoSmithKline Genmab. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ofatumumab Retreatment and Maintenance Treatment in Patients With B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 24-4-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802737	Studientyp	Studientyp
12	Infinity Pharmaceuticals, I. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Extension Study of Duvelisib and Ofatumumab in Patients With CLL/SLL Previously Enrolled in Study IPI-145-07. 9-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049515	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
13	Infinity Pharmaceuticals, I. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO). 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004522	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
14	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study Comparing Dinaciclib Versus Ofatumumab in Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (P07714). 16-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580228	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
15	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578707	Vergleichstherapie	Einschluss
16	Stiefel, a.G.C.G. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ofatumumab in Treatment of Pemphigus Vulgaris. 23-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920477	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
17	University of Liverpool GlaxoSmithKline Napp Pharmaceuticals Limited Chugai Pharma USA. ClinicalTrials.gov: A Trial Looking at Ofatumumab for People With Chronic Lymphocytic Leukaemia Who Cannot Have More Intensive Treatment. 12-10-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678430	Intervention	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register*</i>		<i>Population 1a</i>	<i>Population 1b</i>
18	Genmab A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia who have failed fludarabine and alemtuzumab. 16-5-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006163-31	Studientyp	Studientyp
19	Genmab A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group, multi-center, phase III trial of ofatumumab investigating clinical efficacy and safety in adult patients with active rheumatoid arthritis. 15-10-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002945-18	Indikation	Indikation
20	Genmab A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group, multi-center, phase III trial of ofatumumab investigating clinical efficacy in adult patients with active rheumatoid arthritis who have not received disease-modifying antirheumatic drugs. 18-10-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002950-42	Indikation	Indikation
21	Genmab A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group, multi-center, phase III trial of ofatumumab investigating clinical efficacy in adult patients with active rheumatoid arthritis who have not received disease-modifying antirheumatic drugs. 10-12-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002951-18	Indikation	Indikation
22	Gilead Sciences, Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 8-5-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24	Intervention	Intervention
23	Gilead Sciences, Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 20-7-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20	Intervention	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
24	Gilead Sciences, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indole.. 31-10-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42	Intervention	Intervention
25	Gilead Sciences, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Ly.. 31-10-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13	Intervention	Intervention
26	Glaxo Group Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: OPV116910: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ofatumumab Injection for Subcutaneous Use in Subjects with Pemphigus Vulgaris. 26-11-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001370-20	Indikation	Indikation
27	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with Follicular Lymphoma who are refractory to rituximab as monotherapy or in.. 30-6-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001433-17	Studientyp	Studientyp
28	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III Randomized, Open Label Study of Single Agent Ofatumumab Vs. Single Agent Rituximab in Indolent B-Cell Non Hodgkin Lymphoma Relapsed After Rituximab-Containing Therapy. 28-10-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018780-42	Indikation	Indikation
29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multicenter study investigating the safety and efficacy of ofatumumab therapy versus physicians' choice in patients with bulky fludarabine refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL). 9-2-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023066-52	Einschluss	Vergleichstherapie
30	GlaxoSmithKline Research and Development. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III, open label, randomized, multicenter trial of ofatumumab maintenance treatment versus no further treatment in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have responde.. 28-12-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012518-39	Population	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
31	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Open Label, Randomized Trial of Ofatumumab Added to Fludarabine-Cyclophosphamide vs. Fludarabine-Cyclophosphamide Combination in Subjects with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. 22-12-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005811-16	Intervention	Intervention
32	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy followed by ASCT in Relapsed or Refractory DLBCL. 23-12-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009256-20	Indikation	Indikation
33	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Ri.. 22-6-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17	Intervention	Intervention
34	University of Liverpool. ClinicalTrialsRegister.eu: RIAItO: A Randomised Investigation of Alternative Ofatumumab-containing regimens in less fit patients with CLL. 14-9-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000919-22	Intervention	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>		<i>Population 1a</i>	<i>Population 1b</i>
35	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Ofatumumab in Treating Patients With Previously Untreated Stage II, Stage III, or Stage IV Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01190449	Indikation, Population	Indikation, Population
36	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Augmented Berlin-Frankfurt-Munster Therapy Plus Ofatumumab for Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. 2-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419469	Intervention, Studientyp, Indikation	Intervention, Studientyp, Indikation
37	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Burkitt Leukemia - Dose-Adjusted Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, and Ofatumumab (EPOCH - O). 17-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199184	Indikation	Indikation
38	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Hyper CVAD Plus Ofatumumab in CD - 20 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363128	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
39	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002755	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
40	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Ofatumumab for High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 6-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01243190	Studientyp	Studientyp
41	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Ofatumumab for Minimal Residual Disease (MRD) and Maintenance Therapy. 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01258933	Studientyp	Studientyp
42	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Phase II Study of Ofatumumab in Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01444716	Studientyp	Studientyp
43	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Stem Cell Collection With Ofatumumab. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01329900	Intervention, Studientyp, Endpunkte	Intervention, Studientyp, Endpunkte
44	Andreadis, C.B. WHO ICTRP: Study of Intensive Consolidation and Stem Cell Mobilization Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in High-risk Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555541	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
45	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE NIGUARDA CA`GRANDA (. WHO ICTRP: A SINGLE-ARM MULTI-CENTER TRIAL OF PENTOSTATIN PLUS CYCLOPHOSPHAMIDE WITH OFATUMUMAB (PCO) IN OLDER PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA - ND. 3-4-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022332-37-IT	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
46	Brno University Hospital. WHO ICTRP: Ofatumumab Added to Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01310101	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
47	Brown University. WHO ICTRP: Ofatumumab and Bortezomib for Patients With Low-grade B-cell Non-hodgkin Lymphoma That Relapse After Rituximab. 1-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119794	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
48	Center and Research Institute, H.L.M.C. WHO ICTRP: Ofatumumab as Primary Therapy of Chronic Graft Versus Host Disease. 6-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680965	Indikation	Indikation
49	Center and Research Institute, H.L.M.C. WHO ICTRP: Ofatumumab/Methylprednisolone Followed by Ofatumumab/Lenalidomide for Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497496	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
50	Center and Research Institute, H.L.M.C. WHO ICTRP: Phase II Ofatumumab/Methylprednisolone Followed by Ofatumumab/Lenalidomide for Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). 6-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496976	Intervention, Studientyp, Population	Intervention, Studientyp, Population
51	Cephalon, I. WHO ICTRP: A clinical research on the efficacy and safety of the experimental drug Bendamustine and Ofatumumab in patients with a special kind of blood cancer called Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). 18-8-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016725-34-BE	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
52	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Idelalisib (GS-1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135133	Intervention, Studientyp, Population	Intervention, Studientyp, Population
53	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Ofatumumab With High Dose Methylprednisone Followed by Ofatumumab and Alemtuzumab in 17p CLL. 6-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465334	Studientyp	Studientyp
54	Department of Hematology. WHO ICTRP: A Phase 2 Trial of Alemtuzumab-Ofatumumab Combination in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. 23-5-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024389-23-SE	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
55	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: "MIRO" study (Molecularly Oriented Immuno-radiotherapy): a multicenter phase II trial for the treatment on molecular basis of stage I / II Follicular Lymphoma with local radiotherapy with / without Ofatumumab. 9-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001676-11-IT	Indikation, Intervention	Indikation, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
56	FUNDACION, G.E.L.T. WHO ICTRP: Estudio de fase II de uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20 (ofatumumab) más ESHAP seguido de trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos para el tratamiento de linfoma de Hodgkin clásico en recaída, respuesta parcial o refractario a tratamiento de primera línea. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016026-13-ES	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp
57	FUNDACION, G.E.L.T. WHO ICTRP: N/A. 23-5-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004729-29-ES	Studientyp	Studientyp
58	GELARC. WHO ICTRP: PHASE II STUDY OF MINICHOP PLUS OFATUMUMAB (O) IN NON PREVIOUSLY TREATED PATIENTS AGED OVER 80 YEARS WITH CD 20+ DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017995-26-FR	Studientyp, Intervention, Indikation	Studientyp, Intervention, Indikation
59	Genmab, A. WHO ICTRP: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose escalation, multi-center phase I/II trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with active rheumatoid arthritis who have previously failed one or more disease modifying anti-rheumatic drugs. - HuMax-CD20 in Active Rheumatoid Arthritis, Phase I/II. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003771-37-HU	Indikation	Indikation
60	Genmab, A. WHO ICTRP: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center, Clinical Trial of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody in patients with moderate to severe stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003184-31-GB	Indikation	Indikation
61	Georgetown University. WHO ICTRP: Ofatumumab and Bendamustine for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 23-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01010568	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
62	Gilead, S. WHO ICTRP: Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
63	Glaxo SmithKline Research and Development Limited. WHO ICTRP: An open-labeled, randomized, two-dose, parallel group trial of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in combination with fludarabine and cyclophosphamide, in patients with previously untreated B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia - Ofatumumab with fludarabine and cyclophosphamide in B-CLL patients. 14-10-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000243-10-DE	Intervention, Population	Intervention, Population
64	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab retreatment and maintenance. 2-9-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001507-39-CZ	Studientyp	Studientyp
65	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: A Phase I/II, a Single Arm, Open-label Study of Ofatumumab (GSK1841157) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01077622	Studientyp	Studientyp
66	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: A Phase I/II, Open-label Study of Ofatumumab Added to Chlorambucil in Previously Untreated Japanese Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563055	Intervention, Studientyp, Population	Intervention, Studientyp, Population
67	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: A Phase II Trial of Ofatumumab in Subjects With Waldenström's Macroglobulinemia. 7-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811733	Indikation	Indikation
68	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Drug-drug Interaction Study of Ofatumumab With Bendamustine in Subjects With Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691807	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
69	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: HuMax-CD20 i(Ofatumumab) n Follicular Lymphoma (FL) Patients Refractory to Rituximab. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00394836	Indikation	Indikation
70	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: HuMax-CD20 in Active Rheumatoid Arthritis, Phase I/II. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291928	Indikation	Indikation
71	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: HuMax-CD20 in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) Patients Failing Fludarabine and Alemtuzumab. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00349349	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
72	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: HuMax-CD20 in Chronic Lymphocytic Leukemia. 4-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093314	Studientyp	Studientyp
73	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Long-term Efficacy and Safety of Repeated Ofatumumab Treatment Courses in RA Patients Who Previously Received Ofatumumab or Placebo in Trial Hx-CD20-403. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655824	Indikation	Indikation
74	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab (Humax-CD20) With CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) in Follicular Lymphoma (FL) Patients. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494780	Intervention, Indikation	Intervention, Indikation
75	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab and Bendamustine Followed by Maintenance Ofatumumab for Rituximab Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL). 4-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294579	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
76	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab Cardiac Repolarization (QTc) Study in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Subjects. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01110031	Studientyp	Studientyp
77	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab Dose-finding in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640328	Indikation	Indikation
78	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab in Japanese Patients With CD20 Positive Follicular Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00742144	Studientyp	Studientyp
79	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab in Patients With Relapsed/Progressive Diffused Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Ineligible for or Relapse/Progression After Transplant. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00622388	Studientyp	Studientyp
80	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab Plus Bendamustine in Frontline and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520922	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
81	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab Subcutaneous Administration in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01457924	Indikation	Indikation
82	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab With Fludarabine and Cyclophosphamide in B-CLL Patients. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410163	Intervention, Population	Intervention, Population
83	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Phase II Study of Ofatumumab Plus Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) or Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin (DHAP) Chemotherapy Regimen in Relapsed/ Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00823719	Intervention	Intervention
84	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Phase IV Observational Study in Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01453062	Studientyp	Studientyp
85	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Study of HuMax-CD20, a New Drug to Treat Early Stage Non-Hodgkin's Follicular Lymphoma. 4-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00092274	Indikation	Indikation
86	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Study to Evaluate SC Route of Administration of Ofatumumab in RA Patients. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686868	Indikation	Indikation
87	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Ltd. WHO ICTRP: To compare the safety and efficacy of the relapsed diffuse large B cell lymphoma or grade 3b follicular lymphoma subject treated with Ofatumumab versus the same subject set treated with Rituximab. 13-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/06/002749	Indikation	Indikation
88	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. WHO ICTRP: An open-labeled, randomized, two-dose, parallel group trial of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in combination with CHOP, in patients with previously untreated Follicular Lymphoma - Ofatumumab with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) in FL patients. 10-3-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000244-27-DE	Intervention, Indikation	Intervention, Indikation
89	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. WHO ICTRP: Subcutaneous Ofatumumab in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002333-19-DE	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
90	GlaxoSmithKline, R. & Development Limited. WHO ICTRP: Study of a new drug combination to treat Chronic Lymphocytic Leukemia. 25-2-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005178-43-CZ	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
91	GlaxoSmithKline, R. & Development Limited. WHO ICTRP: An open-label, single-arm, multi-center phase 2 trial with ofatumumab in patients with relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) ineligible for transplant or relapsed after autologous transplant. 17-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004190-26-BE	Studientyp, Indikation	Studientyp, Indikation
92	GlaxoSmithKline, R. & Development Ltd. WHO ICTRP: Clinical phase I/IIA study of subcutaneous administration of Ofatumumab in Rheumatoid Arthritis patients on stable dose Methotrexate. 24-4-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002046-27-DE	Indikation	Indikation
93	GlaxoSmithKline, R. & Development Ltd. WHO ICTRP: An open-label, international, multi-center, phase II, extension trial investigating long-term efficacy and safety of repeated treatment courses of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in adult patients with active rheumatoid arthritis who previously received ofatumumab or placebo in Trial Hx-CD20-403 - Long-term efficacy and safety of repeated ofatumumab courses in RA patients who were in Hx-CD20-403. 2-6-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004878-31-DK	Indikation	Indikation
94	GlaxoSmithKline, U.K. WHO ICTRP: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, dose-finding trial of ofatumumab in RRMS patients. 12-6-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004223-38-GB	Indikation	Indikation
95	Groupe Est Ouest des LeucÃ©mies et Autres Maladies du Sang. WHO ICTRP: Phase II salvage treatment with Bendamustine, Ofatumumab and MethylPrednisolone (BOMP) in relapsed B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). 17-6-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002307-14-FR	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
96	Groupe Ouest Est d'Etude des LeucÃ©mies et Autres Maladies du Sang GOELAMS. WHO ICTRP: Treatment With Bendamustine, Ofatumumab and MethylPrednisolone in Relapsed B-CLL. 31-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01612988	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
97	GRUPO ESPAÃOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÃTICO. WHO ICTRP: NOT APPLICABLE. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024467-40-ES	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
98	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Assessment of Efficacy and Safety of Front-line Fludarabine, Cyclophosphamide and Ofatumumab Chemoimmunotherapy in Young Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 10-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762202	Intervention, Studientyp, Population	Intervention, Studientyp, Population
99	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: GIMEMA CLL0809 Study (Bendamustine). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01244451	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
100	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. 4-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388048	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
101	GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO, M.E.M.A. WHO ICTRP: A MultiCenter study with two antitumoral drugs (Bendamustine and Ofatumumab) in patients with refractory or relapsed leukaemia, where lymphocytes expand and accumulate in blood, lymphonodes and bone marrow. 10-7-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017663-42-IT	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
102	Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Cancer Center. WHO ICTRP: Treatment with Ofatumumab and Bendamustine in patients with lymphoma resistant to previous therapies. 14-4-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005338-13-IT	Studientyp	Studientyp
103	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. WHO ICTRP: Phase I/II trial of dexamethasone, ofatumumab and bendamustine [Treanda] (DOT) as first-line treatment of mantle-cell lymphoma (MCL) in the elderly - DOT in elderly MCL patients. 9-12-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015909-39-IT	Indikation, Intervention, Studientyp	Indikation, Intervention, Studientyp
104	Istituto, G.G. WHO ICTRP: Ofatumumab in Children With Drug Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02394106	Population, Indikation	Population, Indikation
105	Istituto, G.G. WHO ICTRP: Ofatumumab Versus Rituximab in Children With Steroid and Calcineurin Inhibitor Dependent Idiopathic Nephrotic Syndrome. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02394119	Population, Indikation	Population, Indikation
106	Januario Castro, M.D. WHO ICTRP: Ofatumumab and High-dose Methylprednisolone in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0119	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
	<u>1190</u>		
107	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust (UK). WHO ICTRP: Combination fludarabine and cyclophosphamide (FC) plus Ofatumumab at Standard or Mega dose In Chronic lymphoid leukemia (CLL). 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN51382468	Intervention	Intervention
108	Massachusetts General Hospital. WHO ICTRP: Ofatumumab for Initial Systemic Treatment of Indolent B-cell Lymphoma. 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01239394	Studientyp, (Indikation SLL)	Studientyp, (Indikation SLL)
109	Mayo, C. WHO ICTRP: Ofatumumab, Pentostatin, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024010	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
110	Med.Univ.Wien, U.K.f.r.D. WHO ICTRP: CD 20 in Stage IV Melanoma Patients. 10-7-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023277-19-AT	Indikation	Indikation
111	Medical University of South Carolina. WHO ICTRP: Trial of Intracycle Sequential Ofatumumab and Lenalidomide for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Patients Previously Exposed to Rituximab. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01123356	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
112	Medizinische Univ. WHO ICTRP: Ofatumumab in patients with lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT-Lymphoma). 27-10-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005223-32-AT	Indikation	Indikation
113	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Ofatumumab With or Without Bendamustine for Patients With Mantle Cell Lymphoma Ineligible for Autologous Stem Cell Transplant. 1-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01437709	Indikation	Indikation
114	Michael, J.R. WHO ICTRP: Recombinant Human IL-18 and Ofatumumab After PBSCT for Lymphoma. 7-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768338	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
115	National and Kapodistrian University of Athens. WHO ICTRP: Ofatumumab for the therapy of malignant lymphoproliferative disorder, called Waldenström's macroglobulinemia (WM). 4-3-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004998-53-GR	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
116	National and Kapodostrian University of Athens. WHO ICTRP: Ofatumumab for lymphoma therapy. 2-10-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000933-37-GR	Indikation, Studientyp, Intervention	Indikation, Studientyp, Intervention
117	National Cancer Centre. WHO ICTRP: Study of Ofatumomab in Combination With ICE-chemotherapy in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). 13-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412267	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
118	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ofatumumab and Bendamustine Hydrochloride With or Without Bortezomib in Treating Patients With Untreated Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. 2-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01286272	Intervention, Indikation	Intervention, Indikation
119	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ofatumumab and Dinaciclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-Cell Prolymphocytic Leukemia. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01515176	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
120	National Heart, L.a.B.I.N. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ofatumumab-Based Induction Chemoimmunotherapy Followed by Consolidation Ofatumumab Immunotherapy in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 13-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01145209	Studientyp, Population	Studientyp, Population
121	Nevada Cancer Institute. WHO ICTRP: Clinical Protocol for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With a Combination of Bendamustine and Ofatumumab. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125787	Intervention, Population, Studientyp	Intervention, Population, Studientyp
122	Nevada Cancer Institute. WHO ICTRP: PH2 Trial in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With a Combination of Bendamustine & Ofatumumab. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131247	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
123	Northwestern University. WHO ICTRP: Alemtuzumab-Ofatumumab in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. 11-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01361711	Intervention, Studientyp, Population	Intervention, Studientyp, Population
124	OHSU Knight Cancer Institute. WHO ICTRP: Ofatumumab and Bortezomib in Subjects With Relapsed CD20+Diffuse Large B Cell, Follicular, or Mantle Cell Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01397591	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
125	Oncology Specialists, S.C. WHO ICTRP: Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Non Hodgkin Lymphomas. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078922	Studientyp	Studientyp
126	Ospedale, S.R. WHO ICTRP: Treatment with Ofatumumab for Relapsed/refractory Splenic B-cell marginal zone lymphoma (MORE). 30-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004916-23-IT	Indikation	Indikation
127	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217749	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
128	Plymouth Hospitals, N.H.S. WHO ICTRP: Phase II Trial of Single Agent Ofatumumab in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma - Ofatumumab Study. 20-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017675-16-GB	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp
129	Polish Lymphoma Research Group. WHO ICTRP: Ofatumumab With IVAC Salvage Chemotherapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01481272	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
130	Roswell Park Cancer Institute. WHO ICTRP: Ofatumumab and Bortezomib in Treating Patients With Previously Untreated Waldenstrom Macroglobulinemia. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536067	Indikation	Indikation
131	Roswell Park Cancer Institute. WHO ICTRP: Ofatumumab in Combination With Cyclophosphamide, Doxorubicin Hydrochloride, Vincristine Sulfate, and Dexamethasone Alternating With Ofatumumab in Combination With Cytarabine and Methotrexate in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. 2-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527149	Indikation	Indikation
132	SCRI Development Innovations, L.L.C. WHO ICTRP: Ofatumumab for Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01113632	Population, Studientyp	Population, Studientyp
133	SCRI Development Innovations, L.L.C. WHO ICTRP: Rapid Infusion of Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01848145	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
134	SCRI Development Innovations, L.L.C. WHO ICTRP: Study of Bendamustine and Ofatumumab in Elderly Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Who Are Poor Candidates for R-CHOP Chemotherapy. 2-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626352	Intervention, Studientyp, Population	Intervention, Studientyp, Population
135	SENDO, T.E.C.H. WHO ICTRP: Multicenter preliminary study to evaluate activity and safety of the combination of drugs ofatumumab and bendamustine in patients with marginal zone B-cell lymphomas. 31-7-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003495-36-IT	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
136	Southern Europe New Drug Organization. WHO ICTRP: Dexamethasone, Ofatumumab and Bendamustine (DOT) First-line in Mantle-cell Lymphoma(MCL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221103	Indikation, Intervention, Studientyp	Indikation, Intervention, Studientyp
137	Technische Univ. WHO ICTRP: Ofatumumab Induction and Maintenance therapy in Elderly Patients with Poor Risk chronic lymphocytic leukemia in the Context of Allogeneic Transplantation. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001947-31-DE	Studientyp	Studientyp
138	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Study of Mini-Chop Plus Ofatumumab To Treat Cd 20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma In Patients Aged Over 80 Years. 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195714	Studientyp, Intervention, Indikation	Studientyp, Intervention, Indikation
139	Thomas Jefferson University. WHO ICTRP: Bendamustine in Combination With Ofatumumab, Carboplatin and Etoposide for Refractory or Relapsed Aggressive B-Cell Lymphomas. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458366	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
140	Thomas Jefferson University. WHO ICTRP: Combination of Pentostatin, Bendamustine and Ofatumumab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphoma. 12-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352312	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
141	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ofatumumab In Older Patients With Untreated Low Or Intermediate Risk Indolent B-Cell Lymphomas. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263418	Studientyp, keine Ergebnisse	Studientyp, keine Ergebnisse

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
142	UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA, A.O. WHO ICTRP: Study to assess the safety and efficacy of Lenalidomide and Ofatumumab combination (Lenofa) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients relapsed or refractory after fludarabine containing regimens. 27-1-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000634-20-IT	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
143	University Health Network, T. WHO ICTRP: An Open-Label Phase 2 Study of Ofatumumab (Arzerra) in Combination With Oral GSK2110183 in the Treatment of Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01532700	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
144	University Hospital Brno. 9-10-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022681-27-CZ	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
145	University of California, D. WHO ICTRP: Ofatumumab and Fresh Frozen Plasma in Patients With Chronic Lymphocytic Lymphoma. 30-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716208	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
146	University of Cologne. WHO ICTRP: Ofatumumab in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01187303	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp
147	University of Liverpool. WHO ICTRP: Phase II trial of ofatumumab, dexamethasone and lenalidomide for high-risk CLL (NCRI CLL210) - CLL210 (OfaDexRev). 24-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019575-29-GB	Intervention	Intervention
148	University of Nebraska. WHO ICTRP: Study of Lenalidomide and Ofatumumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. 24-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060384	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
149	University of Oxford. WHO ICTRP: Study of Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone (CHOP) With Ofatumumab in Patients With Richter's Syndrome. 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01171378	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
150	VU University Medical Center. WHO ICTRP: Tumor uptake of ofatumumab and rituximab, labeled with 89Zirconium, in patients with malignant lymphoma. 21-7-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3392	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde		

Suche nach RCT mit Bendamustin plus Rituximab

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i> *		
1	Celgene Corporation The Lymphoma Academic Research Organisation. ClinicalTrials.gov: Combined Rituximab and Lenalidomide Treatment for Untreated Patients With Follicular Lymphoma. 30-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476787	Indikation
2	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Treanda, (Bendamustine HCl) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Who Are Refractory to Rituximab. 8-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139841	Intervention
3	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab on QT Interval in Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). 7-4-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073163	Studientyp
4	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Lenalidomide vs Rituximab Alone as Maintenance After R-Bendamustine for Relapsed/Refractory FL Patients. 11-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390869	Indikation
5	Genentech, I.R.P.A. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN). 17-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630	Intervention
6	German CLL Study Group Roche Pharma AG Mundipharma Pte Ltd. ClinicalTrials.gov: FCR or BR in Patients With Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. 14-3-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769522	Population
7	Gilead Sciences. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 1-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295	Vergleichstherapie
8	Gilead Sciences. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. 23-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926	Population, Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	Gilead Sciences. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 18-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888	Population
10	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared With Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Unresponsive to Rituximab or a Rituximab-Containing Regimen. 24-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077518	Intervention
11	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Patient Preference With Subcutaneous Versus Intravenous MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma or CD20+ Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Grades 1, 2 or 3a. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724021	Indikation
12	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma or Follicular Lymphoma. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889069	Indikation
13	Hoffmann-La Roche AbbVie. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	Intervention
14	Hoffmann-La Roche German Low Grade Lymphoma Study Group Institute of Cancer Research, U.K. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With MabThera/Rituxan (Rituximab) Plus Chemotherapy Followed by GA101 or MabThera/Rituxan Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM). 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968	Intervention/ Vergleichstherapie, Population
15	Infinity Pharmaceuticals, I. ClinicalTrials.gov: A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA). 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576275	Vergleichstherapie
16	Janssen Research & Development, L.P. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination With Either Bendamustine and Rituximab or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Participants With Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. 4-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440	Indikation
17	Janssen Research & Development, L.P. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776840	Indikation
18	Jurgen Barth Sponsor GmbH University of Giessen. ClinicalTrials.gov: Significance of Duration of Maintenance Therapy With Rituximab in Non-Hodgkin Lymphomas. 17-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877214	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	Lundbeck Canada Inc. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride (HCl) in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Progressed During or Following Treatment With a Rituximab Regimen or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 16-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500083	Intervention
20	Mundipharma Research Limited. ClinicalTrials.gov: A Trial to Investigate the Efficacy of Bendamustine in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Refractory to Rituximab. 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289223	Intervention
21	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 17-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Population
22	National Research Center for Hematology, R. ClinicalTrials.gov: Bendamustine in Combination With Rituximab as a First-line Therapy Followed by Maintenance Therapy With Rituximab in Patients With Follicular Lymphoma. 19-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423837	Indikation
23	Pfizer UCB Pharma. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy. 29-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232556	Indikation, Intervention
24	Shandong Lanjin Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Bendamustine to Treat Non-Hodgkin Lymphoma. 1-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570049	Intervention, Studientyp
25	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. ClinicalTrials.gov: Bendamustine in the Treatment of Chinese Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab Treatment. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596621	Intervention
26	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine Hydrochloride and Rituximab (BR) Compared With R-CVP or R-CHOP in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL) - Referred to as the BRIGHT Study. 26-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877006	Population
27	The Lymphoma Academic Research Organisation Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Open Label Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Plus Lenalidomide (CC-5013) Versus Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Rituximab in Subjects With Previously Untreated Follicular Lymphoma. 30-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650701	Indikation
28	University of Liverpool GlaxoSmithKline Napp Pharmaceuticals Limited Chugai Pharma USA. ClinicalTrials.gov: A Trial Looking at Ofatumumab for People With Chronic Lymphocytic Leukaemia Who Cannot Have More Intensive Treatment. 12-10-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678430	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register*</i>		
29	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.. 26-2-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	Intervention
30	Biogen Idec Italia S.r.l. ClinicalTrialsRegister.eu: Flu-like syndrome Inhibition Giving anti-histaminic Therapy. Randomized cross-over, single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy of cetirizine on Flu-l.. 28-5-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001055-12	Indikation
31	Biogen Idec Research Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.. 10-11-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29	Indikation
32	CTI Biopharma, C. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Relapsed after Therapy with CHOP-R or a.. 24-12-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86	Intervention
33	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA EVALUATING THE BENEFIT OF GA101 (RO5072759) PLUS CHEMOTHERAPY C.. 14-6-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024132-41	Intervention/ Vergleichstherapie, Population
34	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, phase III, randomized study to evaluate the efficacy of a response-adapted strategy to define maintenance after standard chemoimmunotherapy in patients with advanced-stage Follicular.. 21-8-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003170-60	Indikation
35	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY COMPARING CONSOLIDATION WITH (90)YTTRIUM-LABELED IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®) RADIOIMMUNOTHERAPY VS AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN PATIE.. 8-10-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
36	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III multicenter trial assessing efficacy and toxicity of a combination of Rituximab and Lenalidomide (R2) vs Rituximab alone as maintenance after chemoimmunotherapy with Rituxim.. 17-4-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003392-18	Indikation
37	GENENTECH, I. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Multicenter, randomized, phase III study to investigate the efficacy and safety of Bendamustine compared with Bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with Rituximab-refractory, .. 4-6-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015504-25	Intervention
38	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Ri.. 22-6-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17	Intervention
39	Helsinn Healthcare SA. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Phase IV, Open-Label, Uncontrolled Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Intravenous Dose of Palonosetron 0.25 mg (Aloxi®, Onicit®, Paloxi®) in the Prevention of Chemothe.. 24-11-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007827-14	Studientyp, Intervention
40	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. ClinicalTrialsRegister.eu: ADMIRE: Does the ADdition of Mitoxantrone Improve REsponse to FCR chemotherapy in patients with CLL: A randomised Phase II Trial of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) with or without.. 9-2-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006342-25	Intervention
41	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. ClinicalTrialsRegister.eu: Attenuated dose Rituximab with ChemoTherapy In CLL: A randomised, phase IIB trial in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) to compare fludarabine, cyclophosphamide .. 25-6-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010998-20	Population
42	Novartis Farma. ClinicalTrialsRegister.eu: A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β-1a i.m. once weekly .. 2-4-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23	Indikation
43	Novartis Pharma Services AG. ClinicalTrialsRegister.eu: A 3-year, multicenter study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. 19-9-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	Pfizer Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH RITUXIMAB COMPARED TO DEFINED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTOR.. 16-2-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12	Indikation, Intervention
45	Universität zu Köln. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid®) as maintenance therapy for high-risk patients with .. 18-5-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004698-98	Intervention
46	Universitätsklinikum Münster. ClinicalTrialsRegister.eu: A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous tre.. 13-3-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004616-21	Indikation
47	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised evaluation of molecular guided therapy for diffuse large B-cell lymphoma with Bortezomib. 20-12-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022422-32	Indikation
48	Wyeth Pharmaceuticals Inc, a.w.o.s.o.P.I.5.A.R.C.P.1.U. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 4 Study Comparing 2 Intravenous Temsirolimus (TEMSR) Regimens in Subjects With Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. 29-7-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015498-11	Indikation
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>		
49	AbbVie, D.G. & Co.KG. WHO ICTRP: A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB (R) IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. 10-7-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000576-26-GB	Intervention/ Vergleichstherapie
50	AbbVie. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594229	Intervention
51	AbbVie. WHO ICTRP: Study of ABT-263 When Administered in Combination With Either Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868413	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429025	Studientyp, Intervention
53	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Autologous ROR1R-CAR-T Cells for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 10-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194374	Intervention
54	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Bendamustine, Mitoxantrone, and Rituximab (BMR) for Patients With Untreated High Risk Follicular Lymphoma. 12-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901927	Indikation
55	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: CMC-544 and Allogeneic Transplantation for CD22 Positive-Lymphoid Malignancies. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664910	Intervention
56	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Fludarabine, Bendamustine and Rituximab Conditioning for Patients With Lymphoid Malignancies. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880815	Studientyp, Intervention
57	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab (FBR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 24-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096992	Studientyp, Intervention
58	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00899431	Intervention
59	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Trial of Immune Reconstitution With Activated T-Cells Following Lymphodepleting Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530515	Intervention
60	Anderson Cancer Center, M.D. WHO ICTRP: Zevalin-Containing Nonmyeloablative Conditioning for Stem Cell Transplantation (SCT). 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490723	Intervention
61	Anne Beaven, M.D. WHO ICTRP: IIT CTI Bendamustine, Rituximab, Pixantrone in Relapsed/Refractory B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491841	Studientyp, Intervention
62	Astellas Pharma Europe, B.V. WHO ICTRP: Ribomustin in the First Line Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. 2-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110394	Intervention, Studientyp, Population
63	Astellas Pharma Europe, B.V. WHO ICTRP: Ribomustin in the Second Line Therapy of Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. 2-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072967	Intervention, Studientyp
64	Cephalon. WHO ICTRP: Bendamustine Hydrochloride in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed Refractory Mantle Cell Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00891839	Indikation
65	Cephalon. WHO ICTRP: Safety and Activity of SDX-105 (Bendamustine) in Patients With Rituximab Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00069758	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	Cephalon. WHO ICTRP: SDX-105 in Combination With Rituxan for Patients With Relapsed Indolent or Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00076349	Indikation, Studientyp
67	Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University. WHO ICTRP: CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. 10-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168907	Studientyp, Intervention
68	Cooperative study between the West Japan Hematology Study Group and Clinical Research Support Center Kyushu. WHO ICTRP: A prospective study of the predictive capabilities of 18[F]-FDG-PET in patients with first relapsed/refractory follicular lymphoma following treatment with Bendamustine+Rituximab therapy. 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013756	Indikation
69	Czech CLL Study Group. WHO ICTRP: Observational Study in CLL Patients Receiving BR. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381899	Studientyp
70	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Rituximab/Bendamustine + Rituximab/Cytarabine for Mantle Cell Lymphoma. 17-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661881	Indikation
71	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. WHO ICTRP: Bendamustine and Rituximab Followed by 90-yttrium (Y) Ibritumomab Tiuxetan for Untreated Follicular Lymphoma. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234766	Indikation
72	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. WHO ICTRP: BR in Patients With CLL With Comorbidities and/or Renal Dysfunction. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832922	Studientyp
73	Department of Hematology and Rheumatology, K.U.F.o.M. WHO ICTRP: Phase II study of Bendamustine-Rituximab therapy for CD20-positive untreated and advanced follicular lymphoma with poor response to R-CHOP therapy. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013795	Indikation
74	Department of Hematology, I.M.C.S.M.U. WHO ICTRP: Phase 1/2 study of the combination of Bendamustine and Rituximab for treatment of relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005428	Studientyp, Indikation
75	Department of Medicine, H.H. WHO ICTRP: Therapy for chronic cold agglutinin disease: A prospective. 21-1-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004835-30-NQ	Indikation
76	DrMBAgarwal. WHO ICTRP: AN INVESTIGATOR INITIATED OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE THE RESPONSE RATE AND TOXICITY (SAFETY) OF THE COMBINATION OF BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB (BR) IN FRESH ADULT CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS. 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/05/001772	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
77	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Bendamustine Hydrochloride and Rituximab With or Without Bortezomib Followed by Rituximab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With High-Risk Stage II, Stage III, or Stage IV Follicular Lymphoma. 23-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216683	Indikation
78	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Bortezomib Followed by Rituximab and Lenalidomide in Treating Older Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. 23-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415752	Indikation
79	Emergent Product Development Seattle LLC. WHO ICTRP: A Study of TRU-016 in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Relapsed Indolent Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317901	Studientyp, Vergleichstherapie
80	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: A Phase II study of Bendamustine in Combination With Rituximab as Initial Treatment for Patients With Indolent non-follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. 3-4-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019248-37-IT	Studientyp, Population
81	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: BENDAMUSTINE, LENALIDOMIDE AND RITUXIMAB (R2-B) COMBINATION AS A SECOND-LINE THERAPY FOR FIRST RELAPSED-REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMAS: A PHASE II STUDY. 28-8-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005461-21-IT	Indikation
82	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: Brief induction chemoimmunotherapy with Rituximab + Bendamustine + Mitoxantrone followed by Rituximab in elderly patients with advanced stage previously untreated follicular lymphoma - IILFLE09. 20-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012337-29-IT	Indikation
83	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: Phase II study of age-adjusted R-BAC (Rituximab, Bendamustine, Cytarabine) as induction therapy in older patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL). 31-7-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005739-23-IT	Indikation
84	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: Rituximab plus Bendamustine as front line treatment in frail elderly (≥70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). 3-9-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001421-24-IT	Indikation
85	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: A Phase II Study of Bendamustine in Combination With Rituximab as Initial Treatment for Patients With Indolent Non-follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929265	Studientyp, Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
86	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: Bendamustine/Lenalidomide/Rituximab: Combination as a Second-Line Therapy for 1st Relapsed-Refractory MCL. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01737177	Indikation
87	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: Brief Chemoimmunotherapy With R+B+M Followed by R in Elderly Patients Advanced Stage Untreated Follicular Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01523860	Indikation
88	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: Fase II Study With BRB for Non-Hodgkin Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia's. 6-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371148	Indikation
89	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: Phase II Study of Age-Adjusted Rituximab, Bendamustine, Cytarabine as Induction Therapy in Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662050	Indikation
90	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI, O.N.L.U. WHO ICTRP: Rituximab Plus Bendamustine as Front Line Treatment in Frail Elderly (>70 Years) Patients With DLBCL: a Phase II Multicenter Study of the FIL. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990144	Indikation
91	Fondazione, I.L. WHO ICTRP: FASE II STUDY WITH BORTEZOMIB, RITUXIMAB AND BENDAMUSTIN –BRB- FOR NON-HODGKIN LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA/WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA™S PATIENTS AT FIRST RELAPSE. 30-6-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005129-22-IT	Indikation
92	Fundación, G.E.L. WHO ICTRP: ESTUDIO MULTICENTRICO FASE II. 2-6-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007725-39-ES	Studientyp
93	GELTAMO (Grupo Español de Linfoma. WHO ICTRP: Estudio Fase II abierto prospectivo no aleatorizado para valorar la combinación de rituximab, bendamustina, mitoxantrone, dexametasona (R-BMD) en pacientes con Linfoma Folicular refractarios o en recaída. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005687-13-ES	Indikation
94	Genentech, I. WHO ICTRP: A Study of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine And MabThera/Rituxan in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	Studientyp, Intervention
95	Genentech, I. WHO ICTRP: A Study of Navitoclax in Addition to Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NAVIGATE). 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01423539	Indikation
96	Georg Hess, M.D. WHO ICTRP: Temsirolimus, Bendamustine and Rituximab for Relapsed Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078142	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
97	Georgetown University. WHO ICTRP: Trial of Bendamustine, Lenalidomide and Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). 23-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864942	Studientyp, Intervention
98	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Alemtuzumab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634881	Intervention
99	Gifu University Hospital. WHO ICTRP: Phase II study of bendamustine, rituximab and cytarabine for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or mantle cell lymphoma. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009797	Indikation
100	Gilead, S. WHO ICTRP: Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	Studientyp
101	GlaxoSmithKline. WHO ICTRP: Ofatumumab and Bendamustine Followed by Maintenance Ofatumumab for Rituximab Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL). 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294579	Intervention
102	GOTEL (Grupo Oncológico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides). WHO ICTRP: Estudio Fase II abierto prospectivo no aleatorizado para valorar la combinación de rituximab, bendamustina (R-B) en pacientes con Linfoma Folicular refractarios o en recaída tras tratamiento con R-quimioterapia en primera línea. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007650-35-ES	Indikation
103	Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang GOELAMS. WHO ICTRP: Rituximab, Bortezomib, Bendamustine, Dexamethasone, Patients With Mantle Cell Lymphoma. 31-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740415	Indikation
104	Grupo Español, d.L. WHO ICTRP: R-BMD GELTAMO Relapsed Lymphoma. 28-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133158	Indikation, Studientyp
105	Grupo Oncológico para el Tratamiento. WHO ICTRP: Trial of Rituximab, Bendamustine (RB) for Patients With Follicular Lymphoma Refractory or Relapsed After Treatment With R-chemotherapy in First Line. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127841	Indikation
106	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Bendamustine Plus Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491398	Studientyp
107	Gruppo Italiano, S.L. WHO ICTRP: Bendamustine and Rituximab As Salvage Therapy In Patients With Chronic Lymphoproliferative Disorders. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01224769	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
108	Gruppo Italiano, S.L. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Bendamustine With or Without Rituximab in Chronic Lymphoproliferative Disorders. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832597	Studientyp
109	Hiroshima University. WHO ICTRP: Evaluation on efficacy and safety of a combination therapy of rituximab with bendamustine in the patients with relapsed or resistant low grade B-cell non-Hodgkin lymphoma. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008638	Studientyp, Indikation
110	Hoffmann-La, R. WHO ICTRP: A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Patients With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257567	Indikation
111	INTERNATIONAL EXTRANODAL LYMPHOMA STUDY GROUP (. WHO ICTRP: Bendamustine and Rituximab for the treatment of Splenic Marginal Zone Lymphoma. The IELSG-36 phase II prospective study. 27-1-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000880-28-IT	Indikation
112	Juntendo, Y.C.S.G. WHO ICTRP: A randomized phase2 study of bendamustine plus Rituximab for relapsing or refractory follicular lymphoma comparing 90 mg/sqm BR vs. 120 mg/sqm BR. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009243	Indikation
113	Kanagawa Clinical Oncology study Group. WHO ICTRP: Phase II trial of bendamustine plus rituximab treatment for relapsed or refractory low grade B-cell non Hodgkin lymphoma. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005386	Studientyp, Indikation
114	Keio BRB Study group. WHO ICTRP: A clinical phase II study assessing the safety and efficacy of readministration of bendamustine monotherapy or bendamustine/rituximab for relapsed low grade B cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma patients previously treated with bendamustine containing chemotherapy. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010923	Studientyp, Indikation
115	Keio BRB Study group. WHO ICTRP: Clinical PhII Study: Investigation for safety and efficacy of bendamustine and rituximab, B-R combination therapy for the patients of recurrent and/or refractory low-grade B cell lymphoma or mantle cell lymphoma previously treated with one or two regimen including rituximab. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005613	Studientyp, Indikation
116	Kinki University School of Medicine. WHO ICTRP: Phase 1/2 study of the combination of Bendamustine and Rituximab for treatment of elderly relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006513	Studientyp, Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	Kristie, B. WHO ICTRP: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. 4-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479842	Indikation, Studientyp
118	Kyoto Prefectural University of Medicine/. WHO ICTRP: Phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the combination of Bendamustine, Rituximab and Dexamethazone (RBenda-D) for treatment of CD20-positive relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008145	Studientyp, Indikation
119	Kyoto University Hematology Study Group. WHO ICTRP: Phase II clinical trial of combination chemotherapy with bendamustine and rituximab for relapsed or refractory CD20 positive indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma patients. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008024	Studientyp, Indikation
120	Lund University Hospital. WHO ICTRP: Lenalidomide, Bendamustine and Rituximab as First-line Therapy for Patients Over 65 Years With Mantle Cell Lymphoma. 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963534	Indikation
121	LYSARC. WHO ICTRP: Bendamustine and rituximab in elderly untreated follicular lymphoma. 7-10-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020757-14-BE	Indikation
122	Massachusetts General Hospital. WHO ICTRP: Lenalidomide Plus Bendamustine and Rituximab for Untreated CLL/SLL. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400685	Population, Intervention
123	MedImmune, L.L.C. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466153	Intervention
124	Memorial Hospital of Rhode Island. WHO ICTRP: Vincristine Sulfate Liposome Injection (Marqibo®), Bendamustine and Rituximab Phase I Trial in Indolent B-cell Lymphoma. 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257242	Studientyp
125	Millennium Pharmaceuticals, I. WHO ICTRP: A Phase II Study of VELCADE (Bortezomib) in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00636792	Indikation
126	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Akt Inhibitor MK2206, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 7-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369849	Studientyp, Intervention
127	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Obatoclax Mesylate, Rituximab, and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01238146	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Randomized Phase II Trial of Rituximab With Either Pentostatin or Bendamustine for Multiply Relapsed or Refractory Hairy Cell Leukemia. 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059786	Indikation
129	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01326702	Studientyp, Intervention
130	NCIC Clinical Trials Group. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Studientyp, Endpunkte
131	Nordic Lymphoma Group. WHO ICTRP: Lenalidomide, bendamustine and rituximab as first-line therapy for patients >65 years with mantle cell lymphoma. 3-12-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007246-60-SE	Indikation
132	Novartis, P. WHO ICTRP: Study of HCD122 (Lucatumumab) and Bendamustine Combination Therapy in CD40+ Rituximab-refractory Follicular Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275209	Indikation
133	NOXXON Pharma, A.G. WHO ICTRP: A clinical trial of NOX-A12 in patients with chronic lymphocytic leukemia who have been previously treated and who will be receiving bendamustine and rituximab treatment. 22-10-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004672-11-DE	Intervention, Studientyp
134	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Studientyp
135	Pharmatech. WHO ICTRP: Bendamustine Combined With Rituximab for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00831597	Indikation
136	Plymouth Hospitals, N.H.S. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. 16-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Indikation
137	Presage, B. WHO ICTRP: Feasibility of Assessing Lymphoma Response to Precise Local Injection of Candidate Chemotherapy Agents. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01831505	Studientyp
138	Sanofi. WHO ICTRP: Study Combining SAR245409 With Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects With Indolent Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410513	Intervention, Studientyp
139	SCRI Development Innovations, L.L.C. WHO ICTRP: Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01871675	Intervention, Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
140	SCRI Development Innovations, L.L.C. WHO ICTRP: Trial of Bendamustine, Bortezomib, and Rituximab in Patients With Previously Untreated Low Grade Lymphoma. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01029730	Population
141	Seattle Genetics, I. WHO ICTRP: Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02594163	Indikation
142	Seoul National University Hospital. WHO ICTRP: Bendamustine Plus Rituximab (BR) for Relapsed or Progressive Marginal Zone B-cell Lymphoma (MZBCL). 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433795	Indikation
143	Society of Lymphoma Treatment in Japan (SoLTJ). WHO ICTRP: Phase II study of remission induction therapy with bendamustine and rituximab combination (BR) therapy followed by consolidation therapy with 90Y-labeled iburitinomab tiuxetan for relapsed follicular lymphoma.(BRiZ2012 protocol). 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008793	Indikation, Studientyp, Intervention
144	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: S0902 Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia That Has Not Responded to Previous Treatment. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939328	Studientyp
145	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: S1106 Rituximab With Combination Chemotherapy or Bendamustine Hydrochloride Followed by Consolidation Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Older Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01412879	Indikation
146	-SRIM Study Group. WHO ICTRP: Phase II study to evaluate efficacy and safety of retherapy with bendamustine and rituximab regimens in patients with relapsed/refractory indolent B-cell lymphomas and mantle cell lymphomas. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011152	Studientyp, Indikation
147	St.Bortolo, H. WHO ICTRP: Immunochemotherapy With Rituximab-Bendamustine-Cytarabine (R-BAC) for Patients With Mantle Cell Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992134	Indikation
148	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). WHO ICTRP: ReBeL study: A randomized phase I/II trial of lenalidomide and rituximab with or without bendamustine in patients = 18 years with relapsed follicular lymphoma. A HOVON/GLSG study. 21-7-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3028	Indikation
149	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. 23-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00987493	Intervention, Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
150	Tokyo, w., #39, & medical university. WHO ICTRP: Analysis of Rituximab intensification therapy for low grade B-cell lymphoma refractory to Bendamustine. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007110	Indikation, Studientyp, Intervention
151	Trubion, P. WHO ICTRP: A Phase 1b/2 Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TRU-016 in Combination with Bendamustine vs. Bendamustine Alone in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / Estudio abierto de fase Ib/II para evaluar la seguridad y eficacia de TRU 016 en combinaci3n con bendamustina frente a bendamustina en monoterapia en pacientes con leucemia linfoc3tica cr3nica recidivante. 2-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019554-41-ES	Studientyp, Vergleichstherapie, Intervention
152	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Bendamustine + Rituximab in Older Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234467	Indikation
153	Universit3t zu, K.3. WHO ICTRP: Multicentre phase II trial of Bendamustine in combination with rituximab for patients with previously untreated or relapsed chronic lymphocytic leukemia. 28-8-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001596-34-DE	Studientyp
154	Universit3tsmedizin der Johannes Gutenberg-Univ. WHO ICTRP: A phase I/II trial to evaluate the safety, feasibility and efficacy of the addition of temsirolimus (Torisel3,3) to a regimen of bendamustine and rituximab for the treatment of patients with follicular lymphoma or mantle cell lymphoma in fist to third relapse - BERT. 16-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013351-30-DE	Indikation
155	University Medicine G3ttingen Dept.Hematology and Oncology. WHO ICTRP: Rituximab and Bendamustine in very old patients or old and medically unfit patients with CD20-positive B-cell lymphoma. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024004-98-DE	Studientyp
156	University of California, S.F. WHO ICTRP: Carfilzomib With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187133	Studientyp, Intervention
157	University of Cologne. WHO ICTRP: A phase I/II safety and efficacy trial of a combination of bendamustine, rituximab and lenalidomide (BRL) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. 16-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012957-39-DE	Intervention
158	University of Kansas. WHO ICTRP: Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Mobilization in Patients With Relapsed Lymphoma Treated With Bendamustine. 13-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01022021	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
159	University of Kentucky. WHO ICTRP: Frontline Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab in Adults Age 65 or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758693	Studientyp, Population
160	University of Magdeburg. WHO ICTRP: Treatment of Patients With Relapsed or Primary Refractory Aggressive B- Cell NHL. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00385125	Studientyp
161	University of Rochester. WHO ICTRP: Pilot Study of Bortezomib, Bendamustine and Rituximab on Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547534	Indikation, Studientyp
162	University of Washington. WHO ICTRP: Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Etoposide, and Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165112	Indikation
163	University of Wisconsin, M. WHO ICTRP: Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (Rituxan®) and Lenalidomide (Revlimid®) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754857	Population
164	University of Wisconsin, M. WHO ICTRP: Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (Rituxan®) and Lenalidomide (Revlimid®) in Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754870	Studientyp, Intervention
165	University of Wisconsin, M. WHO ICTRP: Study of Bendamustine/Rituxan Induction Chemotherapy With Revlimid Maintenance for Relapsed/Refractory CLL and SLL. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00974233	Studientyp, Intervention
166	Weill Medical College of Cornell University. WHO ICTRP: Lymphoma Bridge Transplant Study. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059239	Studientyp, Intervention
167	Yale University. WHO ICTRP: Maintenance Therapy: Lenalidomide Following Bendamustine and Rituximab Induction Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465230	Studientyp, Intervention
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde		

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 und weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-292 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 4-292 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1112-CA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab bei Patienten mit rezidierten oder refraktären CLL/SLL, die mind. eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: offen Studienhorizont: n. a. da ereignisgesteuert Design: zweiarstig, parallel, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (09/2012): • Einschluss auch von Patienten ≥ 70 Jahre mit ≥ 2 Vortherapien möglich • CIRS-Score als Einschlusskriterium wurde gegen alternative Einschätzung der Komorbidität ersetzt. Einschlusskriterium b) des Originalprotokolls (Alter ≥ 70 Jahre, oder Alter ≥ 65 Jahre mit Komorbiditäten definiert anhand eines CIRS-Werts ≥ 6 oder Creatinin-Clearance < 70 ml/min) wird aufgeteilt in Einschlusskriterium b (Alter ≥ 70 Jahre, mit einer Vortherapie inkl. mind. zwei Zyklen einer Purinanaloga anti-CD 20 Chemo-Immuntherapie oder $\geq$ zwei systemischen Vortherapien inkl. Chemotherapie, anti-CD 20-Therapie oder anti-CD 52 mono-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		klonale Antikörper oder einer immunmodulatorischen Therapie mit Lenalidomid oder Thalidomid) und Einschlusskriterium c (Alter $\geq$ 65 Jahre mit Komorbiditäten, definiert anhand mind. einem der folgenden Kriterien, mit $\geq$ einer Vortherapie inkl. mind. zwei Zyklen einer Purinanaloga anti-CD 20 Chemo-Immun-therapie: Geschätzte Creatinin-Clearance < 70 ml/min oder Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{L}$ oder Hämoglobin < 10 g/dL oder Historie einer klinisch relevanten Autoimmun-Cytopenie oder ECOG Performance Score = 1). Amendment 3 (08/2013): - Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms können nach IRC-bestätigter Krankheitsprogression eine Ibrutinib-Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes erhalten. Amendement 4 (09/2013): - Anpassung des zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,01 auf 0,05 gemäß eines Reviews durch globale Aufsichtsbehörden
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: - Männer und Frauen ≥ 18 Jahre - ECOG PS ≤ 1 - Lebenserwartung > 4 Monate - Diagnose einer CLL/SLL entsprechend der IWCLL 2008-Kriterien - aktive Erkrankung, die mind. 1 der IWCLL 2008-Kriterien zur Notwendigkeit einer Therapie erfüllt - Anzeichen eines progressiven Knochenmarksversagen, manifestiert durch Entwicklung oder Verschlechterung einer Anämie (Hb < 11 g/dL) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{L}$) - massive progressive oder symptomatische Splenomegalie - massive Knoten progressive oder symptomatische Lymphadenopathie - progressive Lymphozytose (Steigerung > 50 % in zwei Monaten) oder Verdopplungszeit der Lymphozyten < 6 Monate - autoimmune Anämie und/oder Thrombozytopenie, mit geringem Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapien - konstitutionelle Symptome.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• mind. 1 vorherige Therapie zur Behandlung von CLL/SLL oder ungeeignet für eine (Wieder)-Behandlung mit einer Purinanaloga-basierten Therapie, definiert durch mind. eines der folgenden Kriterien: ○ Versagen des Ansprechens (stabile Erkrankung (SD) oder Krankheitsprogression während der Behandlung) oder ein progressionsfreies Intervall von weniger als drei Jahren nach der Behandlung mit Purinanaloga-basierter Therapie und anti-CD20-enthaltende Chemo-Immuntherapie nach mind. zwei Zyklen ○ Alter ≥ 70 Jahre oder ≥ 65 Jahre und Vorliegen von Komorbiditäten, die mit einem nicht akzeptablen Risiko für eine Purinanaloga-basierte Therapie einhergehen; ≥ 1 Behandlung mit mind. zwei Zyklen mit einem alkylierend-basierten anti-CD20-Antikörper-Chemotherapieregime (oder Purinanaloga-basierte Therapie) ist vorausgesetzt ○ Purinanaloga-assoziierte autoimmune Anämie oder autoimmune Thrombozytopenie in der Anamnese ○ 17p-Deletion isoliert oder mit weiteren zytogenetischen Anomalien in ≥ 20 % der Zellen nachgewiesen durch FISH • messbare Lymphknotenerkrankung durch CT • Vorliegen der folgenden Laborparameter: ○ absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) ≥ 750 Zellen/μL ○ Thrombozytenzahl ≥ 30.000 Zellen/μL ohne Transfusionsgabe ○ Serum Aspartattransaminase (AST/GOT) oder Alanintransaminase (ALT/SGPT) $< 2,5$-fache des oberen Limits der Normalwerte (upper limit of normal, ULN) ○ gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$x ULN ○ Kreatinin ≤ 2 x ULN und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 30 ml/min • Vorliegen des <i>informed consent</i> • Fähigkeit zum Verständnis der Studienvorgaben und Bereitschaft diese einzuhalten • Möglichkeit während der gesamten Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		alle ambulante Behandlungen und Laboruntersuchungen und radiologischen Erhebungen in der Einrichtung wahrzunehmen, die die Studienmedikation ausgibt • Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Serum- oder Urinschwangerschaftstest innerhalb von drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und Einverständnis mit der Verwendung dualer Verhütungsmethoden während der Studie und einen Monat nach Erhalt der letzten Dosis • Männer: Einsatz einer effektiven Barriermethode zur Verhütung während der Studie und drei Monate nach der Studie bei Verkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter Ausschlusskriterien: • bekanntes ZNS-Lymphom oder Leukämie • jede Richter's Transformation oder prolymphozytische Leukämie • keine Dokumentation zytogenetischer und/oder FISH-Ergebnisse, die den del17p-Status des Patienten vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation widerspiegeln • unkontrollierte autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) oder idiopathische Thrombozytopenie purpura (ITP) • frühere Einnahme von Ofatumumab oder Ibrutinib • frühere Randomisierung in einer PCI-32765/Ibrutinib-Studie • Erhalt jeglicher Chemotherapie, externer Bestrahlung Antikörper zur Krebstherapie oder eines experimentellen Medikamentes innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • Einsatz von Kortikosteroiden ≥ 20 mg innerhalb von einer Woche vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • Radio- oder Toxin-konjugierte Antikörpertherapie innerhalb von zehn Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • allogene Stammzelltransplantation innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • bedeutende Operation innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • frühere maligne Erkrankung; ausgenom-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		men maligne Erkrankungen, die mit kurativer Intention therapiert, adäquat behandeltes Nicht-Melanom-Hautkrebs, Lentigo-maligna-Melanom oder in situ Zervix-Karzinom (jeweils ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung) • gegenwärtig aktive, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • bekannte HIV-Infektion • Serologischer Hinweise auf eine Hepatitis B oder C Infektion • Unfähigkeit, Kapseln zu schlucken oder eine Erkrankung, die den GI-Trakt wesentlich beeinflusst • unkontrollierte, aktive Pilz-, Bakterien-, Virus- oder andere Infektion • Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • Antikoagulanzen Therapie mit Warfarin erforderlich • Notwendigkeit der Behandlung mit einem starken CYP 3A4/5 und/oder CYP2D6 Inhibitor • gegenwärtige lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder Dysfunktion eines Organsystems, die aus Sicht des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Studie gefährden könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: • John C. Byrd, MD. The Ohio State University, James Cancer Hospital, Columbus, OH 43210 • Peter Hillmen, MD. Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Department of Haematology, St. James University Hospital, Leeds UK 67 Studienzentren: Australien (5), Frankreich (9), Italien (5), Irland (3), Österreich (5), Polen (2), Spanien (6), USA (20) und dem Vereinigtes Königreich (12)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Screening-Phase:</u> ≤ 28 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation <u>Behandlungs-Phase:</u> A: Ibrutinib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd (3 Kapseln à 140 mg) B: Ofatumumab - Ofatumumab (i. v): 12 Dosen über 24 Wo. - Wo. 1: 300 mg als Initialdosis - Wo. 2-8: 2000 mg einmal wöchentlich - Wo. 12, 16, 20 und 24: 2000 mg alle vier Wo. <u>Follow up-Phase:</u> - nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression - nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, <i>Lost to Follow up</i>, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: - PFS (IRC) Sekundäre Zielkriterien: - OS - Gesamtansprechen (IRC) - FACIT-Fatigue - hämatologische Verbesserung - Nebenwirkungen und Verträglichkeit Explorative Zielkriterien: - PFS und Gesamtansprechen (Prüfarzt) - Verbesserung und/oder Abklingen krankheitsbezogener Symptome - EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L - Ressourcenverbrauch (<i>medical resource utilization</i>, MRU) - Pharmakokinetik - potenziell prädiktiven Biomarker und Resistenzmechanismen gegen die Erkrankung - Serum Immunglobulin (IgA, IgG, IgM) Erhebungsmethoden und -zeitpunkte: - EORTC QLQ-C30 und EQ-5D: Wo. 1, 4, 8; Wo. 12-24 alle 4 Wo.; ab Wo. 36 alle 12 Wo.; bei Behandlungsende; anschl. alle 12 Wo. - Nebenwirkungen: <i>Screening-Phase</i>, Wo. 1-8; Wo. 12-24 alle 4 Wo.; ab Wo. 36 alle 12 Wo.; bei Behandlungsende - Ansprechen: alle 12 Wo. - Gesamtüberleben: alle 12 Wo. - Biomarker: <i>Screening-Phase</i>, Wo. 1, 3, 5, bei Behandlungsende; anschl. alle 12 Wo. - Pharmakokinetik: Wo. 1, 4

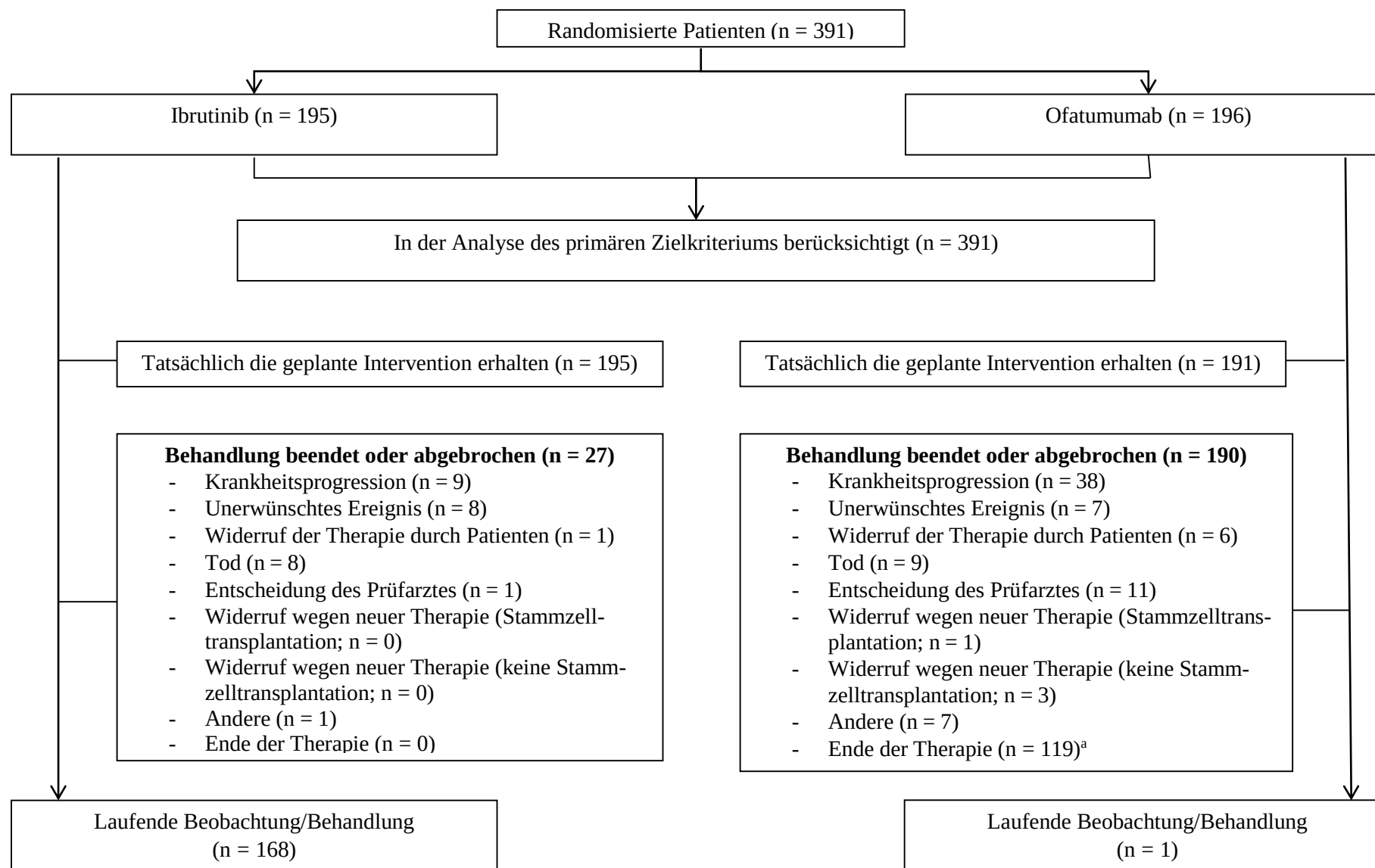
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Definitionen: • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache. • Ansprechen gemäß den IWCLL 2008-Kriterien • Nebenwirkungen: basierend auf den CTCAE 4.03-Kriterien, codiert nach MedDRA Version 16.1
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Einstufung der sekundären Endpunkte ORR (Prüfarzt-beurteilt), PFS (Prüfarzt-beurteilt), Verbesserung krankheitsbezogener Symptome und Verbesserung hämatologischer Parameter als explorative Endpunkte • Einstufung des explorativen Endpunktes FACIT-Fatigue als sekundären Endpunkt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von 350 Teilnehmer (A: 175; B: 175) PFS: • 176 Ereignisse nötig, um ein HR von 0,60 zwischen den Studienarmen nachzuweisen (einseitiges Signifikanzniveau = 0,05; Teststärke = 90 %)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	• geplante Zwischenanalyse für PFS (Überlegenheit und <i>Futility</i>) nach 50 % der geplanten Ereignisse (= 117): • Erwägen eines Studienabbruchs bei Überschreiten des <i>O'Brien-Fleming</i>-Grenzwert für Überlegenheit (p-Wert < 0,018) oder Unterlegenheit (p-Wert ≥ 0,052)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung innerhalb der Strata: Strata • geographische Region (US vs. Nicht-US) • Refraktärität auf Purinanaloga und anti-CD20 enthaltende Chemo-Immuntherapieregime über mind. zwei Zyklen (nein vs. ja) • del17 (nein vs. ja)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon),	Zentrale Randomisierung. Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchführten oder die Daten analysierten nicht bekannt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS.
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?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet Review des Ansprechens durch ein zentrales, unabhängiges Komitee, dessen Mitglieder bezüglich der Behandlung und der absoluten Anzahl der Lymphozyten verblindet war
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; unterstützende Analysen durch nicht-stratifizierten Log Rank-Test und einem Cox Regressionsmodell • Gesamtansprechen: Vergleich der Ansprechraten anhand stratifizierten <i>Fisher's exact</i>-Test • OS: Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; Schätzung der Überlebenskurven durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Überlebensraten durch z-Test • Zeit bis hämatologische Verbesserung: Vergleich durch nicht stratifizierten Log Rank-Test • Anteil Studienteilnehmer mit hämatologischer Verbesserung: Vergleich durch chi²-Test • Anteil Studienteilnehmer mit Verbesserung krankheitsbezogener Symptome: Vergleich durch chi²-Test • EORTC QLQ-30; FACIT-Fatigue, EQ-5D, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen: deskriptive Statistik ○ FACIT-Fatigue: MMRM-Methode
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Sensitivitätsanalyse für PFS ○ Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Beginns einer antineoplastischen Therapie ○ Prüfarzt-erhobene Auswertung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Zensierung zur letzten adäquaten Erhebung vor Beginn einer antineoplastischen Therapie ○ Cox-Modell ohne Stratifizierung ○ Erhebungszeitpunkt ○ Fehlende Daten oder nicht adäquate Nachverfolgung ○ Kombination der oben genannten Szenarien • Subgruppenanalyse von PFS nach folgenden Subgruppen: ○ Alter (< 65 vs. ≥ 65 J) ○ Geschlecht (männlich vs. weiblich) ○ Ethnizität (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) ○ geografische Region (US, Australien, Europa) ○ Rai-Stadium bei <i>Screening</i> (0-II vs. III-IV) ○ ECOG PS zur <i>Baseline</i> (0 vs. 1) ○ Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm) ○ Anzahl vorheriger Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3) ○ Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein) ○ 17p-Deletion entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein) ○ del11q (ja vs. nein) ○ β₂-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i> (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L) • Subgruppenanalysen von OS und Gesamtansprechrate: ○ Alter ○ Geschlecht ○ Ethnizität ○ geografische Region ○ 17p-Deletion ○ Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie
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	a) n = 391 A: n = 195 B: n = 196 b) n = 386 A: n = 195 B: n = 191 c) n = 391 A: n = 195

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		B: n = 196
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: n = 27 • Krankheitsprogression: n = 9 • UE n = 8 • Widerruf des <i>informed consent</i>: n = 1 • Tod: n = 8 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 ○ aufgrund neuer Therapie (Stammzellentransplantation): n = 0 ○ aufgrund r neuer Therapie (nicht Stammzellentransplantation): n = 0 ○ andere: n = 1 B: n = 190 • Krankheitsprogression: n = 38 • UE: n = 7 • Widerruf des <i>informed consent</i>: n = 6 • Tod: n = 9 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 11 ○ aufgrund neuer Therapie (Stammzellentransplantation): n = 1 ○ aufgrund neuer Therapie (nicht Stammzellentransplantation): n = 3 ○ andere: n = 7 • Beendigung der Therapie: n = 119
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 22.06.2012 – 06.11.2013 Nachbeobachtung: 18.12.2013 (<i>data Cut o ff</i>) Langzeit-Nachbeobachtung: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010. ANC: <i>Absolute Neutrophil count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); ALT: Serum Aspartattransaminase; AST: Serum Aspartattransaminase; Hb: Hämoglobin; n. a.: Nicht anwendbar; IRC; <i>Independent Review Committee</i>; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: oberes Limit des Normalwerts		

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



a: Geplante Beendigung der Therapie mit Ofatumumab nach 24 Wochen.

Quelle: Eigene Darstellung

Tabelle 4-293 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCI-32765CLL3001 (= CLL3001)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Bewertung der Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) im Vergleich zu BR in Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CLL /SLL
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer); Stratifizierung der Randomisierung nach Refraktärität gegenüber einer Purinanaloga-basierten Vortherapie (ja vs. nein) und Anzahl der Vortherapien (1 vs. > 1). Verblindung: doppel-blind Studienhorizont: n. a. da ereignisgesteuert Design: zweiarstig, parallel, placebo-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (12/2012) • Behandlung mit starken CYP2D6-Inhibitoren wird aus den Ausschlusskriterien entfernt Amendment 3 (01/2014) • Ermöglichung einer Ibrutinib-Behandlung in nachfolgender Therapielinie für Patienten, die im Placebo-Arm eine IRC-bestätigte Krankheitsprogression aufwiesen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: • ≥ 18 Jahre • Diagnose einer CLL/SLL entsprechend IWCLL 2008 [20] • aktive Erkrankung, die mind. 1 der IWCLL 2008-Kriterien zur Notwendigkeit einer Therapie erfüllt: ○ Anzeichen eines progressiven Knochenmarkversagens, manifestiert durch Entwicklung oder Verschlechterung einer Anämie oder einer Thrombozytopenie ○ massive (d. h. mind. 6 cm unter dem linken Rippenbogen) pro-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gressive oder symptomatische Splenomegalie ○ massive (d. h. mind. 10 cm im Durchmesser) Lymphknoten; progressive oder symptomatische Lymphadenopathie ○ progressive Lymphozytose (Steigerung > 50 % in zwei Monaten) oder Verdopplungszeit der Lymphozyten < sechs Monate ○ konstitutionelle Symptome • messbare (mind. ein Lymphknoten > 1,5 cm) Lymphknotenerkrankung, bestätigt durch CT • rezidive oder refraktäre CLL nach mind. einer systemischen Vortherapie mit mind. 2 Zyklen eines Chemotherapie-beinhaltenen Regimes • ECOG PS von 0 oder 1 • Vorliegen der folgenden Laborparameter innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung: ○ absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) ≥ 1000 Zellen/μL ○ Thrombozytenzahl ≥ 75.000 Zellen/μL und mehr als 7 Tage seit der letzten Transfusionsgabe ○ Serum Aspartattransaminase (AST/GOT) oder Alanintransaminase (ALT/SGPT) < 2,5-fache des oberen Limits der Normalwerte (upper limit of normal, ULN) ○ gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN (ausgenommen aufgrund eines Gilbert's Syndroms) ○ Kreatinin ≤ 2 x ULN und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 40 ml/min • Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen während und nach der Studie eine sichere Verhütungsmethode verwenden. Einverständnis der Männer während und nach der Studie kein Sperma zu spenden. Frauen betrifft diese Regelung 12 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis oder einen Monat nach der letzten Studienmedikation. Männer: 6 Monate nach der letzten Dosis Bendamustin, 12 Monate nach der letzten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosis Rituximab oder nach der letzten Studienmedikation • Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Serum- oder Urinschwangerschaftstest in der <i>Screening</i>-Phase • Fähigkeit zum Verständnis der Studienvorgaben und Bereitschaft diese einzuhalten Ausschlusskriterien: • kürzlich erfolgte therapeutische Interventionen: ○ Nitrosoharnstoffe innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung ○ Antikörper zur Krebstherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung ○ Radio- oder Toxin-konjugierte Antikörpertherapie innerhalb von zehn Wochen vor Randomisierung ○ Erhalt jeglicher Chemotherapie oder Radiotherapie innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung ○ Größere Operationen innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung • frühere Behandlung mit Ibrutinib oder anderen BTK-Inhibitoren oder frühere Randomisierung in einer Ibrutinib-Studie • gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen, klinischen Studie • dokumentierte Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del17p13.1) in $\geq 20\%$ der Zellen, festgestellt durch FISH und/oder zytogenetische Voruntersuchungen • Patienten, die bereits eine Bendamustin-enthaltende Vortherapie erhalten haben und nicht auf diese ansprachen oder innerhalb von 2 Jahren rezidivierend waren • Tumorverkleinerung als Therapieziel vor einer Stammzelltransplantation • Erhalt einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation • bekanntes ZNS-Lymphom oder -Leukämie oder Richter-Transformation • unkontrollierte autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) oder idiopathische Thrombozytopenie <i>purpura</i> (ITP) • chronischer Einsatz von Kortikosteroiden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von ≥ 20 mg/Tag - frühere maligne Erkrankung; aufgenommen maligne Erkrankungen: - mit Intention einer kurativen Therapie und keiner bekannten, aktiven Erkrankung für ≥ 3 Jahre vor Randomisierung - adäquat behandelter Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo-maligna-Melanom - in situ Zervix-Karzinom (jeweils ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung) - Schlaganfall oder intrakranielle Blutung oder gegenwärtig aktive, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung oder Myokardinfarkt (jeweils innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung) oder jegliche kardiologische Klasse 3 oder Klasse 4 Erkrankung (klassifiziert nach <i>New York Heart Association Functional Classification</i>) - Notwendigkeit der Antikoagulation mit Warfarin oder die Behandlung mit einem starken CYP 3A4/5- und/oder CYP2D6-Inhibitor - bekannte HIV- oder Hepatitis C-Infektion oder aktive Hepatitis B-Infektion - gegenwärtige akute systemische Infektion oder jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder Dysfunktion eines Organsystems, die aus Sicht des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Studie gefährden könnte - stillende oder schwangere Frauen oder Männer, die planen während der Studienteilnahme oder 3 Monate nach der letzten Studienmedikation, Vater zu werden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<u>Studienorganisation:</u> Asher Chanan-Khan, MD, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA <u>133 Studienzentren in 21 Ländern:</u> Kanada (7), USA (25), Belgien (4), Tschechische Republik (3), Frankreich (7), Deutschland (13), Griechenland (4), Israel (8), Polen (5), Portugal (4), Russland (17), Spanien (6), Schweden (2), Türkei (8), Ukraine (7), UK (4), Argentinien (2), Brasilien (3), Kolumbien (1), Mexiko (2), Südkorea (1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Screening-Phase:</u> ≤ 30 Tage vor Randomisierung <u>Behandlungs-Phase:</u> A und B: Bendamustin Hydrochlorid, Rituximab - Bendamustin Hydrochlorid (i. v.) 70 mg/m² über 30 min. für bis zu 6 Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) - Zyklus 1: Tag 2 und 3 - Zyklus 2-6: Tag 1 und 2 - Rituximab (i. v.) - Zyklus 1: Tag 1 375 mg/m² - Zyklus 2-6: Tag 1 500 mg/m² A: Placebo (p. o.) 3 Kapseln/d B: Ibrutinib (p. o.) 420 mg/d (3 Kapseln à 140 mg) <u>Follow-up-Phase:</u> - nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, <i>Lost to Follow up</i>, Widerruf der Einwilligung oder Studienende - nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: - PFS (IRC) Sekundäre Zielkriterien: - Nebenwirkungen und Verträglichkeit der Ibrutinib-BR Kombinationstherapie - ORR - Gesamtansprechen (OS) - Anzahl an Patienten mit MRD-negativer Rückbildung - hämatologische Verbesserung - Verbesserung der erkrankungsbedingten und von Patienten berichteten Symptomen - PRO (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-CLL 16, FACIT-Fatigue) - Charakterisierung pharmakokinetischer Eigenschaften (PKE) von Ibrutinib und deren potentieller Einfluss auf die PKE von BR - potentielle Beziehung zwischen dem Ausmaß der Exposition von Ibrutinib und relevanten klinischen oder Biomarker-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Informationen • Untersuchung von Biomarkern, die mit BCR und kompensatorischer Signalwegen in Verbindung stehen und dessen Assoziation mit Resistenzen gegenüber einer Ibrutinib-Behandlung Erhebungsmethoden und -zeitpunkte: • Ansprechen: alle 12 Wo. • Gesamtüberleben: alle 12 Wo. • Nebenwirkungen: <i>Screening-Phase</i>, kontinuierlich ab Zyklus 1 bis <i>End of Treatment Visit</i> • EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EORTC QLQ CLL 16, FACIT-Fatigue: Zyklus 1-12, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), <i>End of Treatment Visit</i>, <i>Follow-up-Phase</i> • Biomarker: Zyklus 1 an Tag 1 und 15, <i>End of Treatment Visit</i> • PKE: Zyklus 1 an Tag 1, 2 und 15; Zyklus 2-6 an Tag 1 und 2; Zyklus 7-12 an Tag 1 • MRD: alle 12 Wo., <i>Follow up-Phase</i> • krankheitsbedingte Symptome: <i>Screening-Phase</i>, alle 12 Wo.; Zyklus 1 an Tag 1 und 15; Zyklus 2-6 an Tag 1; Zyklus 7-12 an Tag 1, <i>End of Treatment Visit</i>, <i>Follow-up-Phase</i> • Hämatologie: <i>Screening-Phase</i>, alle 12 Wo.; Zyklus 1 an Tag 1, 8 und 15; Zyklus 2-6 an Tag 1 und 15; Zyklus 7-12 an Tag 1; ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), <i>End of Treatment Visit</i>, <i>Follow-up-Phase</i> <i>Follow-up:</i> • vor Fortschreiten der Krankheit alle 12 Wochen • nach Fortschreiten der Krankheit alle 16 Wochen Definitionen: • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • Ansprechen: Anzahl der Pat. mit nachweisbarer Erkrankung, die das beste Ansprechen entweder bezüglich CR, Cri, PR oder nPR erreichen • hämatologische Verbesserung: Hämoglobin > 11 g/dL, wenn <i>Baseline</i> ≤ 11 g/dL oder Erhöhung um ≥ 2 g/dL über <i>Baseline</i>; Thrombozyten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		≥ 100,000 Zellen/μL, wenn <i>Baseline</i> ≤ 100,000 Zellen/μL oder Erhöhung um ≥ 50 % über <i>Baseline</i> • Zeit bis zur Verbesserung im FACIT-Fatigue Score • Anteil der Pat. mit MRD-negativer Rückbildung: Anteil der Pat., die den Status MRD-negative Erkrankung erlangen (< CLL Zellen pro 10.000 Leukozyten)
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von ca. 580 Teilnehmern (290 pro Arm) 342 PFS-Ereignisse nötig, um einen HR von 0,7 zwischen den Studienarmen nachzuweisen (einseitiges Signifikanzniveau = 0,025; Teststärke = 90 %)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	• geplante Zwischenanalyse für PFS (Wirksamkeit und <i>Futility</i>) nach 50 % der geplanten Ereignisse (= 171) • Berechnung der <i>Stopping Boundaries</i> erfolgte durch <i>Lan Demets spending function</i>; für die Überprüfung des Endpunkts PFS wurden die <i>Stopping Boundaries</i> für den 1-seitigen Typ I-Fehler auf 0,025 und für den Typ II-Fehler auf 0,10 festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Randomisierung wurde stratifiziert nach: • Refraktärität gegenüber Purinanaloga-Therapie (ja vs. nein) • Anzahl der früheren Therapielinien (1 vs. > 1)
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	Zentrale Randomisierung. Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchführten oder die Daten analysierten nicht bekannt.
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?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Randomisierungscodes verbleiben innerhalb des IWRS und werden den Forschern nicht mitgeteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Kapseln waren denen von Ibrutinib hinsichtlich Aussehen, Geschmack und Darreichungsform gleich
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; unterstützende Analysen durch nicht-stratifizierten Log Rank-Test und ein Cox Regressionsmodell • OS: Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; Schätzung der Überlebenskurven durch Kaplan Meier-Kurven • Gesamtansprechen: Vergleich der Gruppen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Test • Anteil MRD-negativer Rückbildungen: Vergleich durch <i>Fisher's exact-Test</i> • Anteil Studienteilnehmer mit hämatologischer Verbesserung: Vergleich durch χ^2-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Sensitivitätsanalyse für PFS: Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie wird als Ereignis gewertet • Zensierung von Patienten bei letzter Untersuchung ohne Krankheitsprogression vor Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie • <i>Follow-up</i> mit Krankheitserfassung • Analyse anhand eines nicht-stratifizierten Log Rank-Tests und nicht-stratifiziertes Cox Regressions-Modells • Prüfarzt-Auswertung Subgruppenanalysen: • Alter • Geschlecht • Ethnizität • geographische Region • Krankheitsstadium bei <i>Screening</i> • Refraktärität gegenüber einer Purinanaloga-basierten Therapie • Anzahl der Vortherapien • Diagnose (CLL/SLL) • RAI-Status bei <i>Screening</i>-Phase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• <i>Baseline</i> ECOG • <i>Bulky</i> Disease • Chromosom 11q-Deletion • Serum β_2 Mikroglobulin zur <i>Baseline</i> • erhöhter LDH-Wert zur <i>Baseline</i> • IgVH-Mutationsstatus • ZAP-70 Wert • CD-38 Status • Komplex aberranter Karyotyp • gleichzeitige Einnahme jeglicher CYP3A-Inhibitoren • gleichzeitige Einnahme starker CYP3A-Inhibitoren
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	a) n = 578 A: n = 289 B: n = 289 b) n = 574 A: n = 287 B: n = 287 c) n = 578 A: n = 289 B: n = 289
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: n = 189 • Intervention nie erhalten (n = 2) ○ Nebenwirkung: n = 1 ○ Widerruf durch Pat.: n = 1 • Intervention abgebrochen^b: ○ Krankheitsprogression: n = 130 ○ Nebenwirkung: n = 34 ○ Tod: n = 8 ○ <i>Lost to follow-up</i>: n = 1 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 4 ○ Widerruf des <i>Informed Consent</i>: n = 12 B: n = 86 • Intervention nie erhalten (n = 2) ○ Nebenwirkung: n = 1 ○ Prüfarzentscheidung: n = 1 • Intervention abgebrochen^b: ○ Krankheitsprogression: n = 14 ○ Nebenwirkung: n = 41 ○ Tod: n = 9

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ <i>Lost to follow-up</i>: n = 1 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 4 • Widerruf des <i>Informed Consent</i>: n = 17
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 19.09.2012 Nachbeobachtung: 12.01.2015 (<i>data Cut off</i>) Langzeit-Nachbeobachtung: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010. b: beinhaltet auch Teilnehmer, die keine Intervention erhalten haben ALT: Alanintransaminase; ANC: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten; AST: Serum Aspartattransaminase; BR: Bendamustin und Rituximab; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CR: <i>Complete Response</i> (vollständiges Ansprechen); CRi: CR mit unvollständiger Knochenmark Erholung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HR: Hazard-Ratio; ITP: idiopathische Thrombozytopenie purpura; i. v.: intravenös; MRD: <i>Minimal Residual Disease</i> (minimal verbleibende Erkrankung; n. a.: nicht anwendbar; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); PKE: Charakterisierung pharmakokinetischer Eigenschaften; p. o.: per os; PR: <i>Partial Response</i> (partielle Ansprechen); PS: <i>Progression Score</i>; SLL: Kleinzellig Lymphozytisches Lymphom		

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

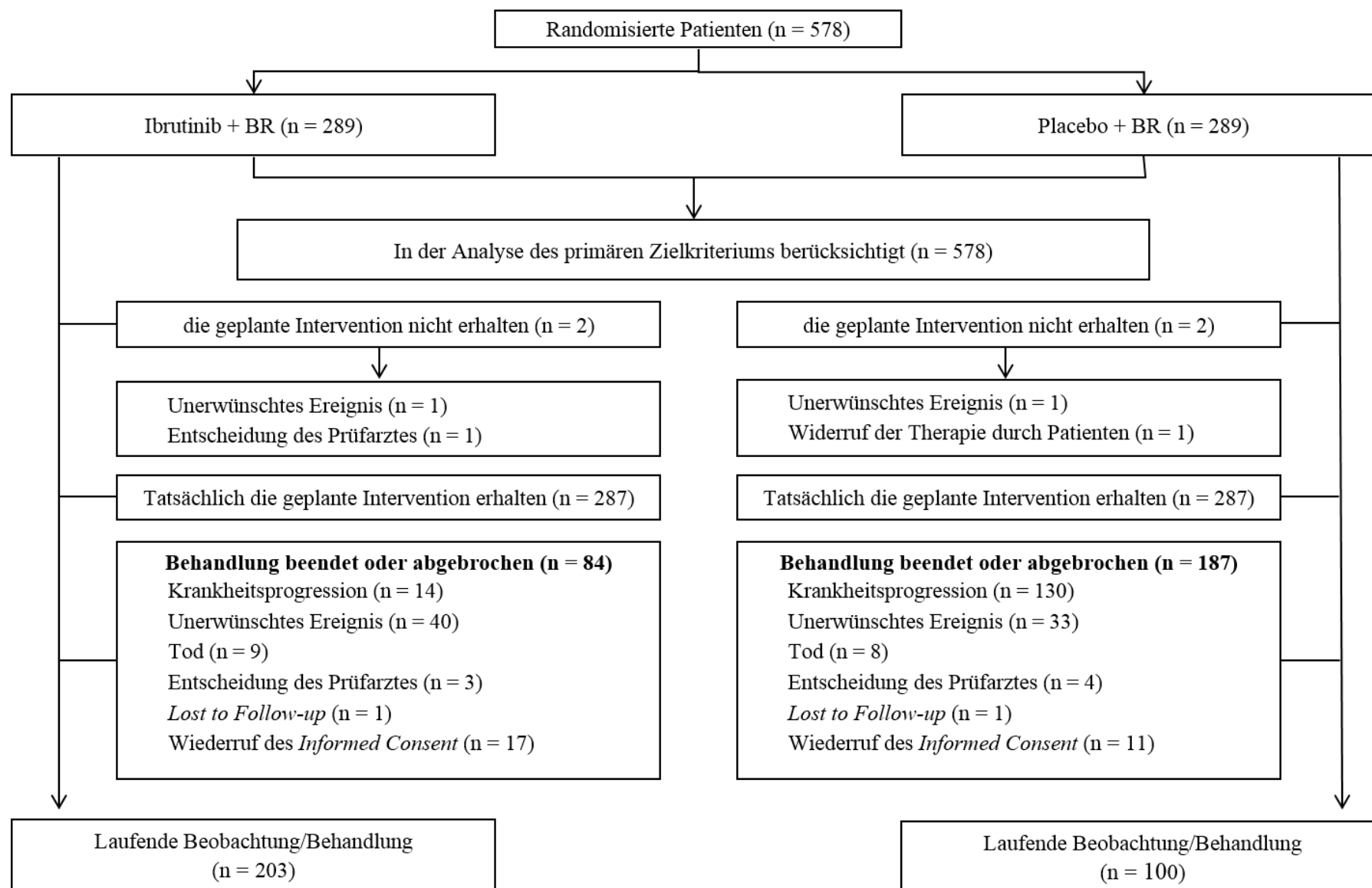


Tabelle 4-294 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OMB14242

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Vergleich von Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Ofatumumab gegenüber <i>Physician's Choice</i> in Patienten mit Fludarabin-refraktärer CLL und Tumormasse >5 cm
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1, stratifiziert nach 17p Deletion (ja vs. nein), ECOG PS (0-1 vs. 2) und Fludarabin Refraktärität (kein Ansprechen vs. <6Monate Ansprechen) Verblindung: offen Studienhorizont: 2 Studienphasen ○ Randomisierung 1: 24 Wochen Ofatumumab vs. <i>Physician's Choice</i> ○ Randomisierung 2: Ofatumumab Patienten ohne Krankheitsprogression neu randomisiert: Ofatumumab vs. keine Behandlung (Beobachtung) Design: zweiarstig, faktoriell, aktiv kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angaben
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: • ≥ 18 Jahre • Erwachsene mit dokumentierter CLL Diagnose oder aktiver Erkrankung mit Notwendigkeit einer Behandlung • Lymphadenopathie, definiert als mindestens 1 Lymphknoten mit Tumormasse >5 cm • Refraktär auf Fludarabin • Mindestens 2 Vortherapien gegen CLL • ECOG PS 0-2 • Unterzeichnete Einverständniserklärung Ausschlusskriterien: • Vorherige allogene Stammzelltransplantation • Autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Behandlung mit jeglichem nicht zugelass-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		senem Medikament oder experimenteller Therapie innerhalb von 4 Wochen • gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen, klinischen Studie • CLL Transformation, prolymphozytische Leukämie oder Beteiligung des zentralen Nervensystems • Therapiebedürftige aktive autoimmun-hämolytische Anämie, außer sie ist assoziiert mit progressiver Erkrankung, die eine anti-CLL Therapie nötig macht • Chronische oder aktive Infektionskrankheit mit notwendiger Behandlung mit systemischen Antibiotika, antimykotischer oder antiviraler Therapie • HIV Infektion • Signifikante gleichzeitige und unkontrollierte Krankheit • Frühere maligne Erkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut oder in situ Karzinom des Zervix oder der Brust) • Nicht vorgesehener Einsatz von Kortikosteroiden außer einer Erhaltungsdosis entsprechend ≤ 10 mg Prednison • Abweichende Laborwerte: ○ Kreatinin $>2,0$-fache des oberen Limits der Normalwerte (außer bei normaler Kreatinin Clearance) oder ○ gesamt-Bilirubin $>2,0$- des oberen Limits der Normalwerte (außer wenn begründet in Leberbeteiligung der CLL oder in Gilberts Syndrom) oder ○ ALT $>2,5$-fache des oberen Limits der Normalwerte (außer wenn begründet in Leberbeteiligung der CLL) • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Ofatumumab • Stillende oder schwangere Frauen oder weibliche Patientinnen im gebärfähigem Alter (oder männliche Patienten mit solchen Partnern), die nicht bereit sind adäquate Verhütungsmethoden einzusetzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<u>Studienorganisation:</u> GSK Clinical Trials, GlaxoSmithKline <u>80 Studienzentren in 17 Ländern:</u> Österreich (5), Belgien (2), Bulgarien (3), Tschechien (3), Frankreich (8), Deutschland (10), Ungarn (4), Irland (3), Israel (2), Italien (6), Polen (3), Russische Föderation (4), Singapur (1), Slowakei (4), Schweden (7), Ukraine (12), Vereinigtes Königreich (3)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Randomisierung 1:</u> A: Ofatumumab ○ Initial 300 mg Ofatumumab i.v. ○ Beginnend mit Woche 2 einmal wöchentlich 2000 mg Ofatumumab für 7 Wochen ○ Gefolgt von 4 Infusionen von 2000 mg Ofatumumab alle 4 Wochen für eine Summe von insgesamt 12 Infusionen über 24 Wochen B: Physician's Choice ○ In der Indikation CLL zugelassene Wirkstoffe sowie Standardtherapien für die Behandlung der CLL wie verschrieben und nach Standardschemata ○ Experimentelle Therapien oder Veränderungen der Standarddosissen waren nicht erlaubt ○ Patienten, die eine Krankheitsprogression während Behandlung oder <i>Follow up</i> erfuhren, konnten eine Ofatumumab-Salvage-Therapie erhalten: initiale 300 mg Dosis, eine Woche später 2000 mg Ofatumumab gefolgt von 7 wöchentlichen Infusionen 2000 mg Ofatumumab, gefolgt von Infusionen mit 2000 mg Ofatumumab alle 4 Wochen bis Woche 48 <u>Randomisierung 2:</u> A: Ofatumumab Extension ○ 2000 mg Ofatumumab i.v. alle 4 Wochen für weitere 24 Wochen A: Ofatumumab Beobachtung ○ Keine Behandlung für 24 Wochen <u>Nachbeobachtung/ Follow up:</u> ○ Alle 4 Wochen in den Wochen 4 bis 24, alle 8 Wochen in den Wochen 28 bis 48 und alle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3 Monate bis Monat 60 oder Widerruf der Einwilligungserklärung ○ Patienten, die während der Studie eine Krankheitsprogression erfuhren wurde in das Überlebens <i>Follow up</i> aufgenommen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: • PFS (IRC) Sekundäre Zielkriterien: • PFS (Prüfarzt) • ORR (IRC) • ORR (Prüfarzt) • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis Progression (IRC) • Zeit bis zur nächsten Anti-Krebstherapie (Prüfarzt) • Zeit bis Ansprechen (IRC) • Dauer des Ansprechens (IRC) • Anzahl der Patienten mit jeglichem UE, SUE oder fatalem SUE oder Tod • Anzahl der Patienten mit jeglichem UE von besonderem Interesse • Mittlere Immunglobulinlevel IgA, IgG und IgM im Laufe der Zeit • Anzahl der Patienten positiv oder negativ auf HAHA nach der Ofatumumab Therapie • Änderung von <i>Baseline</i> im EORTC QLQ-CLL 16 • Mittlerer HCQ Score Erhebungsmethoden und -zeitpunkte: • PFS (IRC und Prüfarzt), ORR (IRC und Prüfarzt), OS, Zeit bis Progression (IRC), Zeit bis zur nächsten Krebstherapie, Zeit bis Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Anzahl der Patienten positiv oder negativ auf HAHA und: Erhebung von Randomisierung bis zu 60 Monate nach der Randomisierung • Änderung von <i>Baseline</i> im EORTC QLQ-CLL 16 und mittlerer HCQ Score: Erhebung bei Screening, Wo. 12 (Z. 3 Wo. 4), Wo. 24 (Z. 6, Wo. 4), Wo. 36 (Z. 9, Wo. 4) und Wo. 48 (Z. 13, Wo. 4) und während des <i>Follow ups</i> monatliche in den Monaten 1 bis 6, alle 8 Wo. in den Monaten 7 bis 12 und alle 3 Monate bis Monat 60 und dann zur Krankheitsprogression • Anzahl der Patienten mit jeglichem UE, SUE, fatalem SUE und Tod, Anzahl der Patienten mit UE von speziellem Interesse: Erhebung von der ersten bis 60 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedi-

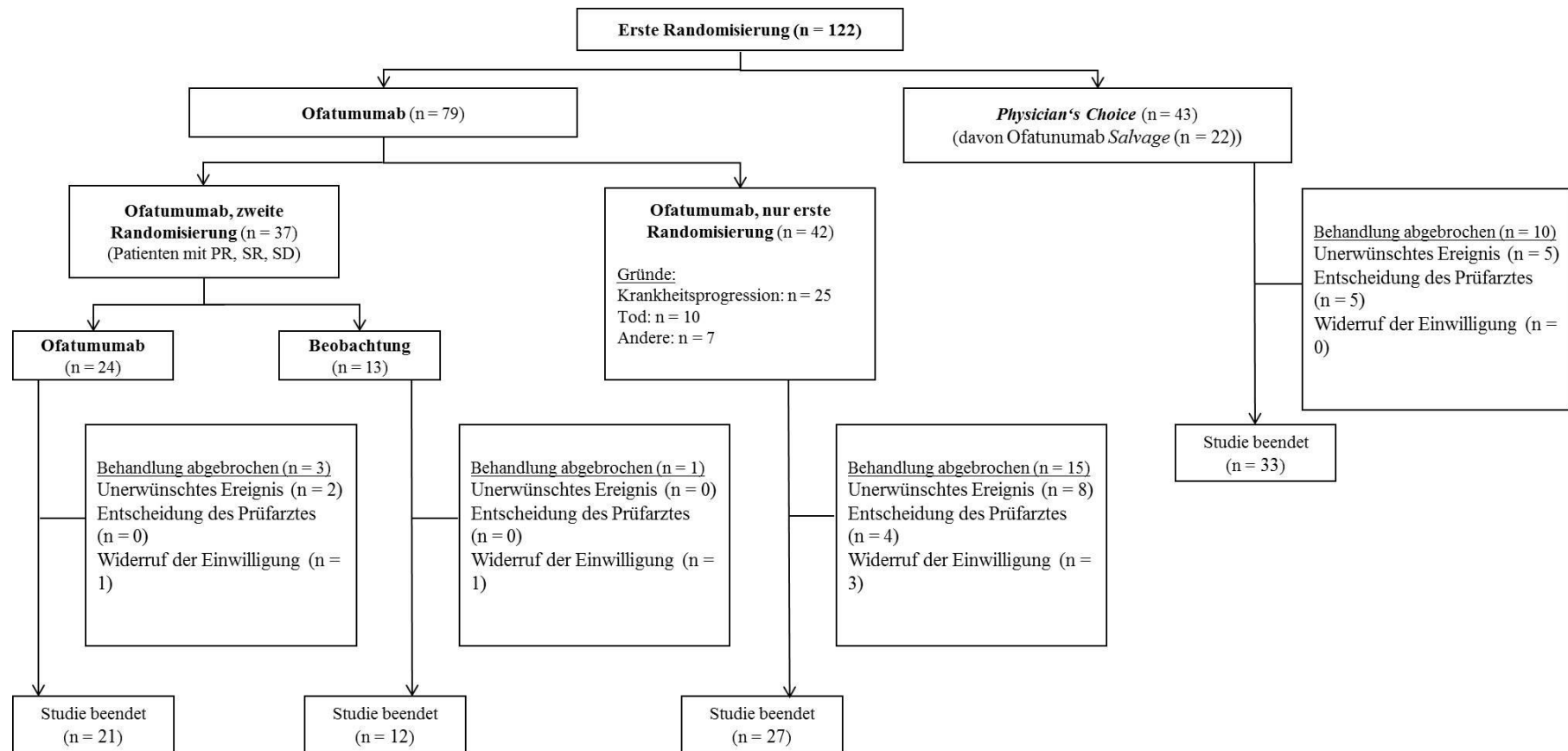
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kation oder bis <i>Follow up</i> für SUEs oder bis zum Beginn einer folgenden anti-CLL Therapie • Immunglobulinlevel IgA, IgG und IgM: Erhebung zum Screening und alle 3 Monate während der Behandlung alle 6 Monate nach der letzten Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder 30 Monate <i>Follow up</i> Visite (Z. 3 Wo. 4, Z. 7 Wo. 4, Z. 9 Wo. 4, 6, 9, 12, 18, 24 und 30 Monats <i>Follow up</i>) Definitionen: • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • ORR: Anzahl der Patienten, die entweder CR oder PR erreichten • Zeit bis Progression: Zeitspanne von Datum der Randomisierung bis Krankheitsprogression • Zeit bis zur nächsten anti-Krebstherapie: Zeitspanne von Randomisierung bis zum Beginn der nächsten Therapielinie • Zeit bis zum Ansprechen: Zeitspanne von Randomisierung bis zum ersten Ansprechen • Dauer des Ansprechens: Zeitspanne von erstem Ansprechen bis zum ersten dokumentieren Anzeichen einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • Anzahl der Patienten mit jeglichem UE, SUE, fatalem SUE und Tod • Anzahl der Patienten mit UE von speziellem Interesse: Zytopenien (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie), autoimmun hämatologische Komplikationen (autoimmunhämolytische Anämie, hämolytische Anämie), Infusionsreaktionen, Infektionen, mukokutane Reaktionen, Tumorlysesyndrom, kardiovaskuläre Ereignisse, Dünndarmverschluss • Immunglobulinlevel IgA, IgG und IgM • Anzahl der Patienten positiv oder negativ auf HAHA: validierter elektrochemilumineszenter Assay, Medikamententoleranz des Assays liegt bei 200 µg/ml • Änderung von <i>Baseline</i> im EORTC QLQ-CLL 16: • Mittlerer HCQ Score

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zielkriterien wurden auf die oben dargestellten ausgedehnt, zuvor wurden nur folgende Zielkriterien erhoben: • PFS • ORR • OS • Anzahl der Patienten mit UEs als Maß für Sicherheit und Verträglichkeit • Änderungen in von Patienten berichteten Ergebnissen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Randomisierung wurde stratifiziert nach: • 17p Deletion (ja vs. nein) • ECOG PS (0-1 vs. 2) • Fludarabin Refraktärität (kein Ansprechen vs. <6Monate Ansprechen)
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	keine Angaben
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?	keine Angaben
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?	d) nicht verblindet e) nicht verblindet f) keine Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test • ORR: logistische Regression • OS: Schätzung der Überlebenskurven durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zeit bis zur nächsten anti-Krebstherapie: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven - Keine weiteren Informationen zu statistischen Methoden verfügbar
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: - Alter - Geschlecht - Ethnizität - Modifiziertes RAI-Stadium - Binet Stadium - Chromosomenaberrationen - Vorherige Krebstherapien
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die - randomisiert wurden, - tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, - in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Randomisierung 1:</u> - n = 122 - Ofatumumab: n = 79 - Physician's Choice: n = 43 - n = 122 - Ofatumumab: n = 79 - Physician's Choice: n = 43 - n = 122 - Ofatumumab: n = 79 - Physician's Choice: n = 43 <u>Randomisierung 2:</u> - n = 37 - Ofatumumab: n = 24 - Beobachtung: n = 13 - n = 37 - Ofatumumab: n = 24 - Beobachtung: n = 13 - n = 37 - Ofatumumab: n = 24 - Beobachtung: n = 13
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Randomisierung 1:</u> Ofatumumab: Unterbrechung der Behandlung: n = 15 - Nebenwirkung: n = 8 - Prüfartzentscheidung: n = 4 - Widerruf der Einwilligung durch Patienten: n = 3 Patienten nicht geeignet für Randomisierung 2: n = 42 - Krankheitsprogression: n = 25 - Tod: n = 10 - Andere: n = 7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Physician's Choice: Unterbrechung der Behandlung: n = 10 ○ Nebenwirkung: n = 5 ○ Prüfarztentscheidung: n = 5 ○ Widerruf der Einwilligung durch Patienten: n = 0 <u>Randomisierung 2:</u> Ofatumumab: Unterbrechung der Behandlung: n = 3 ○ Nebenwirkung: n = 2 ○ Prüfarztentscheidung: n = 0 ○ Widerruf der Einwilligung durch Patienten: n = 1 Beobachtung: Unterbrechung der Behandlung: n = 1 ○ Nebenwirkung: n = 0 ○ Prüfarztentscheidung: n = 0 ○ Widerruf der Einwilligung durch Patienten: n = 1
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: April 2011 Dauer der ersten Phase (Randomisierung 1): 24 Wochen Dauer der zweiten Phase (Randomisierung 2): 24 Wochen Nachbeobachtung: 60 Monate (laufend) Voraussichtliches Ende: März 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
a: nach CONSORT 2010. CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CR: <i>Complete Response</i> (vollständiges Ansprechen); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, HAHA: humane anti-human Antikörper; HCQ: Health Change Questionnaire; Ig: Immunglobulin; IRC: Independent Review Committee; ORR: <i>Overall Response Rate</i>; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); PR: <i>Partial Response</i> (partielltes Ansprechen); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Wo.: Woche; Z.: Zyklus		

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



Quelle: Eigene Darstellung

Tabelle 4-295 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-1101

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab bei vortherapierter CLL v
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer, Stratifizierung nach 17p-Deletion und /oder TP53-Mutation (eines oder keines von beidem), IGHV Mutation (mutiert vs. nicht mutiert); Art der Erkrankung (rezidiv vs. refraktär)) Verblindung: offen Studienhorizont: 1 Behandlungsphase (24 Wo.), Langzeitnachbeobachtung für OS Design: zweiarstig, parallel, aktivkontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angaben
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: ≥ 18 Jahre - vortherafierte, rezidivierende CLL mit messbarer Lymphadenopathie - CLL Therapie notwendig - CLL Progression in <24 Monaten nach Beendigung der letzten, vorherigen Therapie - nicht refraktär auf Ofatumumab - Vortherafiere: ≥2 Zyklen Purinanaloga oder Bendamustin - Karnofsky Score ≥60 - vollständiger Blutstatus - errechnete Kreatinin Clearance (eCrCl) >30 mL/min (Cockcroft-Gault) Ausschlusskriterien: - Vortherafiere mit AKT, BTK, JAK, mTOR, PI3K oder SYK Inhibitor - vorherige allogene Stammzelltransplantation oder Organtransplantation - Progression innerhalb von 6 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach letzter Ofatumumab Dosis
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Ronald Dubowy, MD, Gilead Sciences 84 Studienzentren in 11 Ländern: USA (24), Australien (11), Belgien (4), Kanada (8), Dänemark (2), Frankreich (7), Irland (2), Polen (6), Spanien (6), Schweden(3), Vereinigtes Königreich (11)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungs-Phase: A: Idelalisib + Ofatumumab ○ 150 mg Idelalisib Tabletten, p.o., bid ○ Ofatumumab i.v. 300 mg Tag 1 (30-60 min nach erster Idelalisib Dosis), danach Ofatumumab i.v. 1000 mg wöchentlich für 7 Wo., dann viermal alle 4 Wo. ○ Behandlung mit Idelalisib wurde nach Ende der 24 Wo. bis Krankheitsprogression oder Tod fortgeführt B: Ofatumumab • Ofatumumab i.v. 300 mg Tag 1, danach Ofatumumab i.v. 2000 mg wöchentlich für 7 Wo., dann viermal alle 4 Wo.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: • PFS Sekundäre Zielkriterien: • ORR • Lymphadenopathie Ansprechrate • Gesamtüberleben (OS) • PFS in Patienten mit 17p Deletion oder TP53 Mutation • Rate des vollständigen Ansprechens • Nebenwirkungen (UE und SUE) Erhebungsmethoden und -zeitpunkte: • Bis zu vier Jahre Definitionen: • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • ORR: Anteil der Patienten die CR oder PR erreichen und mindestens für 8 Wo. erhalten • Lymphadenopathie Ansprechrate: Anteil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Patienten, der ≥ 50 % Reduktion von <i>Baseline</i> des SPD der Index Lymphknoten • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • Rate des vollständigen Ansprechens: Anteil der Patienten, die die CR erreichen und mindestens für 8 Wo. erhalten
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zielkriterien wurden auf die oben dargestellten abgeändert, zuvor wurden nur folgende Zielkriterien erhoben: • PFS • ORR • Patientenbefinden • Krankheitsbezogene Biomarker • Pharmakokinetik • UEs • Ressourcenverbrauch
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Randomisierung wurde stratifiziert nach: • 17p-Deletion und /oder TP53-Mutation (eines oder keines von beidem) • IGHV Mutation (mutiert vs. nicht mutiert) • Art der Erkrankung: (rezidiv vs. refraktär)
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	keine Angaben
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?	keine Angaben
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?	g) nicht verblindet h) nicht verblindet i) keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test • OS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test • ORR: Vergleich der Gruppen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Test • Lymphadenopathie Ansprechrate: Vergleich der Gruppen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für PFS und ORR: • Alter • Geschlecht • Ethnizität • Krankheit /rezidiv vs. refraktär) • IGHV • del17p und/oder TP53 • del17p
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	a) keine Angaben b) keine Angaben c) keine Angaben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	keine Angaben
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Dezember 2012 voraussichtliches Studienende: März 2017 Langzeit-Nachbeobachtung: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
a: nach CONSORT 2010. bid: <i>bis in die</i> (Zweimal täglich); CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CR: <i>Complete Response</i> (vollständiges Ansprechen); ORR: <i>Overall Response Rate</i> ; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); PR: <i>Partial Response</i> (partielltes Ansprechen); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Wo.: Woche		

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

Keine Angaben zum Patientenfluss aus den zur Verfügung stehenden Quellen zu entnehmen.

Tabelle 4-296 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1102-CA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel: A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ibrutinib als Monotherapie bei Patienten mit therapie-naiver oder rezidivierter oder refraktärer CLL/SLL
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	CLL ist die häufigste auftretende Leukämieart bei Erwachsenen. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die nicht auf eine Chemo-Immuntherapie ansprechen liegt bei weniger als einem Jahr. Bei einer Monotherapie mit einem Zytostatikum ist bei einer refraktären/rezidivierenden Erkrankung zudem ein komplettes Ansprechen (CR) nur selten zu beobachten und die Ansprechdauer erstreckt sich in der Regel nur über einen kurzen Zeitraum. Aufgrund von ungünstigen Nebenwirkungsprofilen und Therapie-Resistenzen, kann eine Therapielinie zudem meistens nur über einen kurzen Zeitraum erfolgen. Vor diesem Hintergrund werden Therapieoptionen benötigt, welche eine bedeutende Remission von lymphadenopathischen und hämatologischen Abnormitäten bewirken und dieses auch über einen längeren Zeitraum. Darüber hinaus ist es von hoher Bedeutung, dass unerwünschte Ereignisse gut behandelbar sind und eine Langzeitbehandlung ermöglichen. Ibrutinib ist ein oraler kovalenter Inhibitor der BTK, welcher in bisherigen Studien vielversprechende Ergebnisse zur Reduzierung der Tumor-Aktivität gezeigt hat, so dass eine Therapie mit Ibrutinib eine bedeutende Alternative im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen darstellt.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Einschlusskriterien: • CLL/SLL-Diagnose • therapie-naive Patienten (Kohorte 2, 5): Männer und Frauen ≥ 65 Jahre • rezidivierten/refraktäre Patienten (Kohorte 1,3, 6): Männer und Frauen ≥ 18 Jahre, welche auf mind. zwei vorherige Therapien nicht angesprochen sind und (für CLL-Patienten) die mind. eine Therapie mit einem Purinanalogon erhalten haben • rezidivierte/refraktäre Hochrisikopatienten (Kohorte 4): Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit suboptimalen Ansprechen nach mind. zwei Zyklen einer Chemo-Immuntherapie (Krankheitsprogression innerhalb 24 Monate nach Beginn einer Therapie mit einem Nukleosidanalogon oder Bendamustin in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper oder ohne Ansprechen auf solch eine Therapie • Dosierung von 840 mg: Körpergewicht ≥ 60 kg • ECOG PS von 0, 1 oder 2 • Zustimmung zur Anwendung hocheffektiver Kontrazeption

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bei Männern und Frauen im gebärfähigen Alter während der Studie und 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation • Bereitschaft und Fähigkeit vorgesehene Erhebungen und Prozeduren des Studienprotokolls einzuhalten. Dies beinhaltet die Fähigkeit, Kapseln ohne Probleme schlucken zu können • Fähigkeit, den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen und Gabe eines <i>Informed Consent</i> • Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 750 \text{ mm}^3$ und Thrombozytenzahl $\geq 50.000 \text{ mm}^3$ <u>Ausschlusskriterien:</u> • vorheriges Malignom (Ausnahme: adäquat behandeltes Basalzell- oder Epithelzellkarzinom, in situ Zervixkarzinom oder andere maligne Erkrankung, die in den letzten zwei Jahren als krankheitsfrei bewertet wurden oder die nicht mit einer die Überlebenszeit < zwei Jahren assoziiert sind) • jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder organische Dysfunktion, die nach Meinung der Prüfer die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, die Aufnahme oder Metabolisierung von Ibrutinib beeinflussen oder die die Studienergebnisse unnötig gefährden könnten • klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt < 6 Monate vor dem Screening oder NYHA-Stufe 3 oder 4 • Malabsorptions-Syndrom, gastrointestinale Erkrankungen oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische Colitis ulcerosa, symptomatische chronisch entzündliche Darmerkrankungen, oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss • jegliche Immun-, Chemo-, Radiotherapie oder experimentelle Therapie innerhalb 4 Wochen vor Gabe der ersten Studienmedikation (einwöchige <i>wash out</i>-Periode für Kortikosteroide zur Behandlung Krankheits-bezogener Symptome) • begleitende Medikation, die QT-Verlängerungen oder Torsade de pointes-Tachykardien verursachen kann • zeitgleiche Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder frühere Einnahme von Ibrutinib • Involvierung des ZNS • Anhaltende Toxizitäten $\geq$ Grad 2 (außer Alopezie), einer vorherigen Tumor-Therapie inkl. Strahlentherapie • HIV oder eine Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) oder jegliche aktive systemische Infektionserkrankung • große Operationen < 4 Wochen vor Studienbeginn • absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) < $0,5 \times 10^9/\text{l}$ oder Thrombozytenzahl < $30 \times 10^9/\text{l}$ • Kreatinin > $1,5 \times \text{ULN}$, Gesamt-Bilirubin > $1,5 \times \text{ULN}$ (außer bei Gilbert-Syndrom) oder Asparat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > $2,5 \times \text{ULN}$ (außer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheits-bezogen) - Anomalien, inkl. Linksschenkelblock, Atrioventrikulärer Block 2. Typ II und 3. Grades, Bradykardie oder QT-Intervall >470 ms - Schwangerschaft oder Stillzeit - begleitende Behandlung mit Warfarin - Richter-Transformation oder prolymphozytische Leukämie
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Klassifizierung: - Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten - Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): therapie-naive Patienten ≥ 65 Jahre - Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten - Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Hochrisikopatienten - Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): therapie-naive Patienten ≥ 65 Jahr - Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten, die nach dem Erhalt von sechs Zyklen in die Studie 1103 aufgenommen wurden (Bestimmung der Effekte des <i>nüchtern</i> vs. <i>nicht nüchtern</i>-Status auf die Pharmakokinetik)
5	Spezifisches Studienziel	- Evaluation der Sicherheit von zwei unterschiedlichen Ibrutinib-Dosierungen bei Patienten mit CLL/SLL - Bewertung der Wirksamkeit, Pharmakokinetik (inkl. Einfluss nüchtern und nicht nüchtern), Pharmakodynamik und Langzeit-Sicherheit
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Primäre Endpunkte: - Nebenwirkungen Sekundäre Endpunkte: - Gesamtansprechrate - PFS - Pharmakokinetik - Pharmakodynamik - Verträglichkeit (operationalisiert anhand Dosis-Modifikationen aufgrund von UE) Explorative Endpunkte: - Identifikation von Biomarkern für Ansprechen - Effekte <i>nüchtern</i> vs. <i>nicht nüchtern</i> auf die Pharmakokinetik - Zeit bis zum Ansprechen - Ansprechdauer - Gesamtüberleben
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	- Geplante Fallzahl insgesamt: n = 124 12-24 Teilnehmer je Behandlungskohorte (wurde als ausreichende Anzahl für die Bestimmung des Sicherheits- und PK-Profil der zwei Dosierungen erachtet) - keine statistische Hypothesentestung - keine geplanten Interimsanalysen - Studienteilnehmer, welche die Einnahme der Studienmedika-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		tion aus anderen Gründen als dem der Krankheitsprogression abbrechen, verbleiben zur Nachuntersuchung (quartalsweise) in der Studie bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Therapie, Tod, Studienende Abbruchregelungen: • Beendigung der Behandlung: ▪ Krankheitsprogression ▪ UE ▪ Tod ▪ Beendigung durch den Studienteilnehmer ▪ Entscheidung des Prüfarztes ▪ Behandlungsende gemäß Studienprotokoll ▪ <i>Lost to Follow up</i> ▪ Studienende durch den Sponsor • Ausschluss des Studienteilnehmers von der Studie: ▪ Tod ▪ <i>Lost to Follow up</i> ▪ Studienende durch den Sponsor ▪ Widerruf der Einwilligung ▪ Behandlungsende gemäß Studienprotokoll
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Klassifizierung: • Bildung der sechs Kohorten anhand des Behandlungsstatus (therapie-naive und rezidierte/refraktäre Patienten) und der Ibrutinib-Dosierung (s. Item 4)
9	Verblindung	<i>Open Label</i> Studie: Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Primärer Endpunkt: • Bewertung nach Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, Labor- und Vitalparameter, physischen Untersuchungen und EKG • 95 % Konfidenzintervall • <i>MedDRA System Organ Class</i> Kodierung • CTCAE Version 4.03 <u>Allgemein:</u> • Veränderungen zur <i>Baseline</i> vom ECOG PS und Vitalparametern • deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne): kontinuierliche Variablen • Prozent-Angaben für kategoriale Variablen • deskriptive Beschreibung der EKG-Untersuchungsergebnisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Darstellung der besten Gesamtansprechrate basiert auf der Bewertung des Prüfarztes • <i>Time-to-Event</i> Endpunkte : Kaplan-Meier Methode • Zeit bis zum Ansprechen: Analyse als kontinuierliche Variable Umgang mit fehlenden Daten: • keine Datenimputation (außer für die Ermittlung von Studiendaten von UE, medizinischer Hintergrund, Vortherapien, Begleitmedikationen) • ausgeschlossene Studienteilnehmer oder <i>Lost to Follow up</i> werden mit der letzten bekannten Erhebung berücksichtigt
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern: n = 117, 116 davon erhielten eine Behandlung: • rezidierte/refraktäre Patienten (n = 85) (Kohorte 1, 3, 4): • kein Erhalt der Intervention: n = 1 • Weiterführung in der <i>Extension</i>-studie 1103: n = 53 • Studienabbruch: n = 32 ○ UE: n = 10 ○ Krankheitsprogression: n = 10 ○ Widerruf der Einwilligung: n = 3 ○ Stammzellentransplantation: n = 4 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 4 ○ <i>Lost-to-Follow up</i>: n = 1 • therapie-naïve Patienten (n = 31) (Kohorte 2, 5): • Kein Erhalt der Intervention: n = 0 • Weiterführung in der <i>Extension</i>-studie 1103: n = 26 • Studienabbruch: n = 5 ○ UE: n = 2 ○ Krankheitsprogression: n = 1 ○ Widerruf der Einwilligung: n = 2 ○ Stammzellentransplantation: n = 0 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 0 ○ <i>Lost to Follow up</i>: n = 0
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	• Studienzeitraum: 20.05.2010-18-12-2012 • Aufnahme in Kohorte 1 und 2 erfolgte parallel, Aufnahme in Kohorte 3 startete nach Abschluss der Aufnahme von Kohorte 1. Nachdem die Rekrutierung für die Kohorten 1-3 abgeschlossen war, wurden Teilnehmer für die Kohorten 4 und 5 rekrutiert.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	rezidierte/refraktäre Studienteilnehmer (n = 31): <u>Alter (Jahre):</u> • Mittelwert (SD): 72,4 (4,7) • Median: 71,0 • Spanne: 65-84

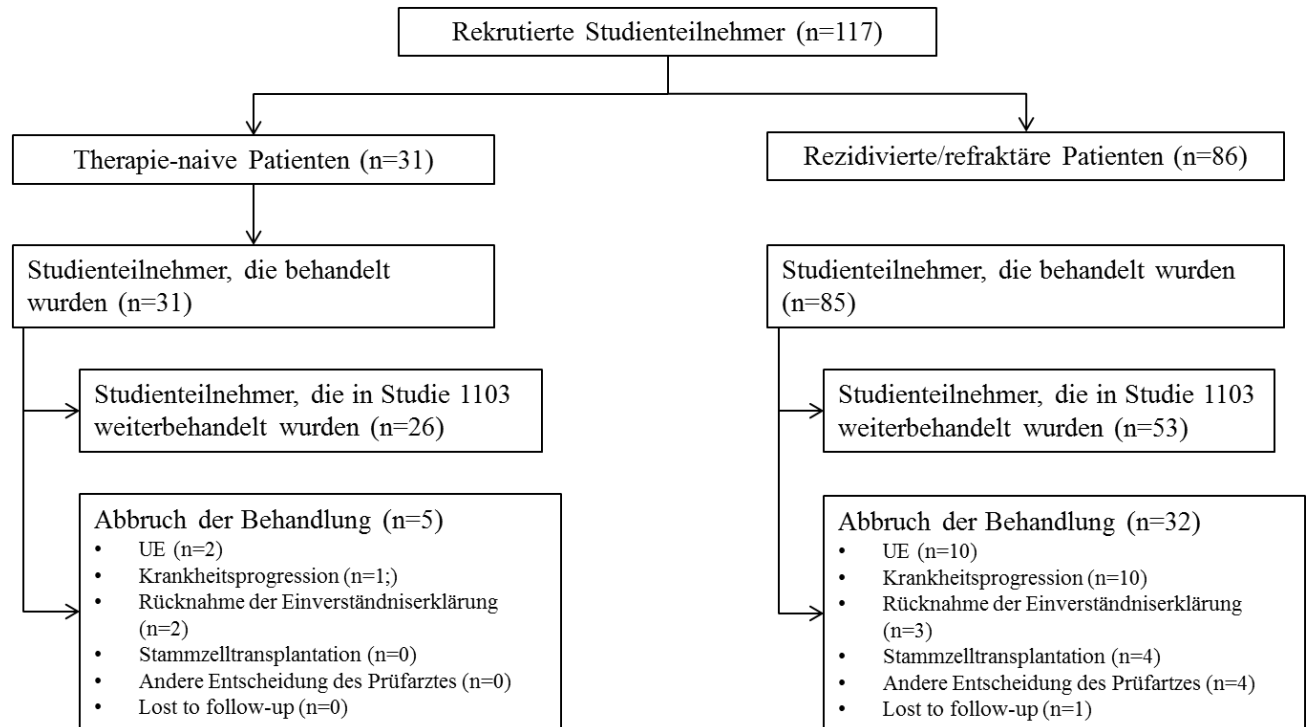
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil ≥ 65 Jahre (n/N (%)): 31/31 (100,0) • Anteil ≥ 70 Jahre (n/N (%)): 23/31 (74,2) <u>Geschlecht (n (%)):</u> • männlich: 19 (61,3) • weiblich: 12 (38,7) <u>Ethnizität (n (%)):</u> • weiß: 28 (90,3) • schwarz: 0 (0,0) • andere: 3 (9,7) <u>ECOG Performance-Status (n (%)):</u> • 0: 23 (74,2) • 1: 8 (25,8) • 2: 0 (0,0) <u>Gewicht (kg):</u> • Mittelwert (SD): 80,2 (15,2) • Median: 84,1 • Spanne: 55,9-112,2 <u>Diagnose (n (%)):</u> • CLL: 29 (93,5) • SLL: 2 (6,5) <u>Zeit seit Diagnose (Monate):</u> • Mittelwert (SD): 75,2 (78,8) • Median: 57,3 • Spanne: 0,7-369,8 <u>Baseline Rai-Stadium (n (%)):</u> • 0: 0 (0,0) • I: 8 (25,8) • II: 5 (16,1) • III: 6 (19,4) • IV: 11 (35,5) • fehlend: 1 (3,2) <u>del17p-Status (n (%)):</u> • positiv: 2 (6,5) • negativ: 29 (93,5) • fehlend: 0 (0,0) <u>Zytopenie (n (%)):</u> • ANC: 1 (3,2) • Hämoglobin: 11 (35,5) • Plättchen: 12 (38,7) • jegliche: 20 (64,5) <u>Absolute Lymphozytenzahl ($10^9/L$):</u> ▪ Mittelwert (SD): 55,9 (52,9) ▪ Median: 41,1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Spanne:0,3-240,2 <u>LDH (n (%)):</u> • < 350 U/L: 22 (71,0) • ≥ 350 U/L: 9 (29,0) <u>β₂-Mikroglobulin (n (%)):</u> • ≤ 3,0 mg/L: 23 (74,2) • > 3,0 mg/L: 8 (25,8) • fehlend: 0 (0,0) Therapie-naïve (n = 85): <u>Alter (Jahre):</u> • Mittelwert (SD): 63,7 (10,0) • Median: 66,0 • Spanne:37-82 • Anteil ≥ 65 Jahre (n/N (%)): 43/85 (50,6) • Anteil ≥ 70 Jahre(n/N (%)): 30/85 (35,3) <u>Geschlecht (n (%)):</u> • männlich: 65 (95,3) • weiblich: 20 (23,5) <u>Ethnizität (n (%)):</u> • weiß: 81 (90,3) • schwarz: 4 (4,7) • andere: 0 (0,0) <u>ECOG Performance-Status (n (%)):</u> • 0: 35 (41,2) • 1: 48 (56,5) • 2: 2 (2,4) <u>Gewicht (kg):</u> • Mittelwert (SD): 82,4 (18,6) • Median: 80,4 • Spanne:45,1-144,3 <u>Diagnose (n (%)):</u> • CLL: 81 (95,3) • SLL: 4 (4,7) <u>Zeit seit Diagnose (Monate):</u> • Mittelwert (SD): 96,5 (57,0) • Median: 88,8 • Spanne:14,2-283,0 <u>Baseline Rai-Stadium (n (%)):</u> • 0: 2 (2,4) • I: 22 (25,9) • II: 4 (4,7) • III: 10 (11,8) • IV: 42 (49,4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• fehlend: 5 (5,9) <u>del17p-Status (n (%)):</u> • positiv: 29 (34,1) • negativ: 51 (60,0) • fehlend: 5 (5,9) <u>Zytopenie (n (%)):</u> • ANC: 30 (35,3) • Hämoglobin: 37 (43,5) • Plättchen: 43 (50,6) • jegliche: 58 (68,2) <u>Absolute Lymphozytenzahl (10⁹/L):</u> • Mittelwert (SD): 35,5 (57,8) • Median: 8,9 • Spanne: 0,1-298,9 <u>LDH (n (%)):</u> • < 350 U/L: 45 (53,9) • ≥ 350 U/L: 40 (47,1) <u>β₂-Mikroglobulin (n (%)):</u> • ≤ 3,0mg/L: 64 (55,2) • > 3,0mg/L: 47 (40,5) • fehlend: 5 (4,3)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	• Gruppen sind weitgehend äquivalent • leicht besserer ECOG PS bei therapie-naiven Studienteilnehmer
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Populationen: • aufgenommene Teilnehmer (n = 117): ▪ alle Patienten, die den Aufklärungsbogen unterschrieben hatten und den Kohorten 1-5 zugeteilt wurden • alle behandelten Patienten (<i>All Treated</i>-Population) (n = 116) ▪ alle Patienten der Kohorten 1-5, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben ▪ Analyse erfolgte anhand der erhaltenen Eingangsdosis ▪ Basis Population für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen • Ansprecher-Population ▪ alle Teilnehmer, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mind. 1 Erhebung nach <i>Baseline</i> hatten ▪ Analyse erfolgte anhand der erhaltenen Eingangsdosis ▪ Basis Population für Sensitivitätsanalyse von Ansprechern • <i>Food Effect</i>-Population ▪ alle Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben ▪ Separate Analysen für die Kohorten 1-5 • del17p-Population (n = 36)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Untergruppe der Kohorten 1-6, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und eine del17p hatten ▪ separate Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse: Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3 dargestellt. Geschätzte Effektgröße: Die Effektgrößen wurden anhand der ursprünglich geplanten Studienpopulation pro Kohorte geschätzt. Anhand dessen ergaben sich folgende Ergebnisse: siehe Item 7.
18	Zusätzliche Analysen	• keine Analysen geplant
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	• Gesamtzahl UE: 116 (100 %) ▪ ggf. Therapie assoziiert: 103 (88,8 %) • Gesamtzahl SUE: 61 (52,6 %) ▪ ggf. Therapie assoziiert: 12 (10,3 %) • UE mit Schweregrad ≥ 3: 78 (67,2 %) • Studienabbruch: 15 (12,9 %) • Todesfälle gesamt: 8 (6,9 %)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	• Nach orale Gabe von Ibrutinib sprachen 75,3 % der rezidierten/refraktären Teilnehmern (medianen Behandlungsdauer von 16 Mo) und 77,8 % der Teilnehmer, die mit 420 mg behandelt wurden auf die Therapie an • Die unerwünschten Ereignisse waren therapeutisch gut beherrschbar und zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf, wobei Diarrhoe und Fatigue (Schweregrad 1 und 2) die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen waren und Dosisreduzierungen erforderlich waren. Zudem wurden ca. $\frac{2}{3}$ der rr-Patienten in die <i>Extension</i>-Studie aufgenommen, was die gute Verträglichkeit von Ibrutinib hervorhebt. Dies ist besonders vor dem Hintergrund der Teilnahme von Patienten mit einem hohen Risiko für ein geringes Ansprechen hervorzuheben und der Tatsache, dass dies die letzte kurative Therapieoption darstellt. • Unter den Studienteilnehmern mit del17p waren Ansprechraten von 61,1 % zu beobachten und eine 12-Monats-Überlebensrate von 88,2 %. Diese Ergebnisse nehmen einen besonderen Stellenwert ein, da bisherige Prognosewerte (Ansprechen, Gesamtüberleben) unter Berücksichtigung des del17p-Status^c nicht sehr günstig waren.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	• zur Überwachung der <i>Compliance</i> war von den Studienteilnehmern ein Tagebuch zu führen (ambulante Administration)
22	Bewertung der Evidenz	• Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004).		

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



Quelle: Eigene Darstellung

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 4-297 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1112-CA

Studie: PCYC-1112-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1112-CA [61]	A
Studienbericht PCYC-1112-CA [38]	B
Studienregister clinicaltrials.gov: NCT01578707 [51] ICTRP: EudraCTR2012-000694-23 [52] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-000694-23 [53]	C
Publikation Byrd et al. 2014 [58]	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D

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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer in der Studie PCYC-1112-CA erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da die Endpunkte in unterschiedlichem Maße hiervon betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1112-CA ist somit als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

57 Studienteilnehmer der Ofatumumab-Gruppe wechselten zum Interventions-Arm. Die Auswertung der Daten erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Mit dem *Cross-over* geht eine mögliche Überschätzung des Therapieeffekts im Kontroll-Arm einher, so dass diese eine Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib darstellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip, geht durch das *Cross-over* der Teilnehmer der Ofatumumab-Gruppe eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. Dies ist zuungunsten von Ibrutinib und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: krankheitsbezogene Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *krankheitsbezogene Symptome* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Lebensqualität (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Lebensqualität* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für *Lebensqualität* als hoch anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL3001

Studie: CLL3001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll CLL3001 [42]	A
Studienbericht CLL3001 [39]	B
Studienregister clinicaltrial.gov: NCT01611090 [54] ICTRP: EudraCT2012-000600-15 [55] clinicaltrials.register: EudraCT2012-000600-15 [57] PharmNet-Bund: EudraCT2012-000600-15 [56]	C
Publikation Hallek et al. [59]	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D

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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer in der Studie CLL3001 erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfarzte waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie CLL3001 ist somit als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

90 Studienteilnehmer der BR + Placebo-Gruppe wechselten aufgrund von Krankheitsprogression zum Interventions-Arm. Eine Sensitivitätsanalyse von Gesamtüberleben wurde durchgeführt, indem die Cross-over-Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Ibrutinib-Behandlung zensiert wurden. Das HR war übereinstimmend mit dem aus der ITT-Analyse.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden verblindet erhoben. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip, geht durch das Cross-over der Teilnehmer der BR + Placebo-Gruppe eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. Dies ist zuungunsten von BR + Ibrutinib und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: krankheitsbezogene Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt.

Endpunkt: Lebensqualität (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-CLL16)

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Bei der Studie CLL3001 handelt sich um eine doppel-blinde Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Lebensqualität* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für *Lebensqualität* als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-299 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OMB114242

Studie: OMB114242

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienregister clinicaltrials.gov: NCT01313689; ICTRP: EudraCT 2010-023066-52 [46, 119]	A
Publikation Österborg et al. (2014) [126], Publikation Österborg et al. (2016) [124]	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz fehlen

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

Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der Studie OMB114242 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der Studie OMB114242 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden randomisiert den Studienarmen zugeteilt. Weder die behandelnden Prüfarzte noch die Studienteilnehmer waren verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, erfolgt die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Da weder auf Studienebene Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, noch sonstige verzerrende Aspekte identifiziert wurden, ist das Verzerrungspotenzial der Studie OMB114242 als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Bei der Studie OMB114242 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis Progression**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Die Krankheitsprogression wurde durch das verblindete Komitee anhand a priori festgelegter Kriterien bewertet. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis Progression* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungA

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt und nach a priori definierten Kriterien bewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-Krebstherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Zeit bis zur nächsten Anti-Krebstherapie* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-CLL16, HCQ Score)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A

Bei der Studie OMB114242 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Lebensqualität* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für *Lebensqualität* als hoch anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B,

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

A, B

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie OMB114242 wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-300 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-1101

Studie: GS-1101

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienregister clinicaltrials.gov: NCT01659021; ICTRP: EudraCT2012-001236-65 [49, 122] clinicaltrials.register: EudraCT2012-001236-65 [123]	A
Publikation Jones et al. (2015) [125]	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz fehlen

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:

Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Bei der Studie GS-1101 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Bei der Studie GS-1101 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden randomisiert den Studienarmen zugeteilt. Weder die behandelnden Prüfarzte noch die Studienteilnehmer waren verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, erfolgt die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene. Da weder auf Studienebene Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, noch sonstige verzerrende Aspekte identifiziert wurden, ist das Verzerrungspotenzial der Studie GS-1101 als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Bei der Studie GS-1101 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es fehlen Angaben zum Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-Follow up* Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es liegen nicht genug Angaben vor, um eine Einschätzung der Verblindung der Endpunkterheber sicher beurteilen zu können.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Es fehlen Angaben zum Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-Follow up* Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressions-freies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es liegen nicht genug Angaben vor, um eine Einschätzung der Verblindung der Endpunkterheber sicher beurteilen zu können.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Es fehlen Angaben zum Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-Follow up* Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Lymphadenopathie Ansprechrare**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es liegen nicht genug Angaben vor, um eine Einschätzung der Verblindung der Endpunkterheber sicher beurteilen zu können.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Es fehlen Angaben zum Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-Follow up* Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Lymphadenopathie Ansprechrate* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Rate des vollständigen Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es liegen nicht genug Angaben vor, um eine Einschätzung der Verblindung der Endpunkterheber sicher beurteilen zu können.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Es fehlen Angaben zum Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-Follow up* Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Rate des vollständigen Ansprechens* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Die Studie GS-1101 wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Es fehlen Angaben zum Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-Follow up* Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GS-1101 wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-301 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1102-CA

Studie: PCYC-1102-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1102-CA [137]	A
Studienbericht PCYC-1102-CA [41]	B
Publikation Byrd et al. 2013 [131] und O'Brien et al. 2014 [138]	C
Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP: NCT01105247[128, 129]	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine einarmige Studie, es erfolgte daher keine Zuteilung in Gruppen. Dadurch bedingt konnten diese auch zeitlich nicht parallel verfolgt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine einarmige Studie, es erfolgte daher keine Zuteilung in Gruppen.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1102-CA handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, dementsprechend hat jeder Patient die Intervention erhalten und war bezüglich der Behandlung nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1102-CA handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, dementsprechend hat jeder Patient die Intervention erhalten und war bezüglich der Behandlung nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hochBegründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated Population*. Diese entspricht bei den therapienavien Studienteilnehmer, die 420 mg erhalten hatten der ITT-Population. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Endpunkt: ORR, DOR, TTR, PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, DDie Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated Population*. Diese entspricht bei den therapie-
navien Studienteilnehmer, die 420 mg erhalten hatten der ITT-Population. Demnach erfolgt die Ana-
lyse gemäß dem ITT-Prinzip.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, DDie Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated Population*. Diese entspricht bei den therapie-
navien Studienteilnehmer, die 420 mg erhalten hatten der ITT-Population. Demnach erfolgt die Ana-
lyse gemäß dem ITT-Prinzip.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. *alpha spending approach* nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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 Patientenanzahlen 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:
