

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

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4B

*Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder
refraktärem Mantelzell-Lymphom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	47
4.2.1 Fragestellung.....	47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	49
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	59
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	83
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	92
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	93
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	99
4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT.....	133
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT.....	147
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	167

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	272
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	286
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	286
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	286
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	286
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	287
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	287
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	289
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	290
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	290
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	290
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	291
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	291
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	292
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	293
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	293
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	293
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	295
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	297
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	299
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	299
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	307
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	307
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	308
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	311
4.3.2.3.3.3	Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	320
4.3.2.3.3.4	Nebenwirkungen– weitere Untersuchungen.....	328
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	335
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	392
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	397
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	397
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	398
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	412
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	413
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	413
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	413
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	413
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	414

4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	415
4.7	Referenzliste.....	417
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	423
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	429
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	431
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	432
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	444
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	471

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	21
Tabelle 4-2: Übersicht auf Endpunktebene für die Phase III-Studie MCL3001 (Gesamtpopulation).....	44
Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für die Studienbewertung.....	49
Tabelle 4-4: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	58
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien.....	60
Tabelle 4-6: Endpunkte zu denen Ergebnisse darstellt werden (Nebenwirkungen)	70
Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten PFS, OS und Lebensqualität.....	73
Tabelle 4-8: Subgruppenanalysen der Studien PCYC-1104-CA, MCL2001 und MCL3001 ..	75
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	93
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Einjahres-Überlebensrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität.....	99
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100

Tabelle 4-24: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität.....	103
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ansprechdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität.....	109
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität.....	112
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die <i>Compliance</i> des EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-37: Ergebnisse für mittlere Veränderung zur <i>Baseline</i> , EQ-5D-5L Visuelle Analogskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-38: Ergebnisse für mittlere Veränderung zur <i>Baseline</i> , EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität.....	130
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hämatologische Verbesserung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-41: Anzahl der Studienteilnehmer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel die Transfusionen und Wachstumsfaktoren erhielten.....	131
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Lebensqualität	133
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die <i>Compliance</i> des FACT-Lym aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACT-Lym um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136

Tabelle 4-46: Ergebnisse für mittlere Veränderung zur <i>Baseline</i> , FACT-Lym aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Nebenwirkungen	147
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-49: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-50: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse \geq CTC Grad 3 und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-51: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-52: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrage (p-Werte) Studie MCL3001	168
Tabelle 4-54: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Gesamtpopulation.....	172
Tabelle 4-55: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtansprechrage, Gesamtpopulation .	175
Tabelle 4-56: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg auf Effektmodifikation ($p \leq 0,05$), Endpunkt progressionsfreies Überleben, Gesamtpopulation	178
Tabelle 4-57 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg auf Effektmodifikation ($p \leq 0,05$), Endpunkt Gesamtansprechrage, Gesamtpopulation	179
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> (7 Punkte), Studie MCL3001.....	180
Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> , Studie MCL3001	183
Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt EQ-5D-5L VAS, Studie MCL3001	187
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung EQ-5D-5L VAS und den EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> , Studie MCL3001.....	189
Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt EQ-5D-5L VAS und EQ5D-5L <i>Utility Score</i> , Studie MCL3001, Gesamtpopulation.....	191
Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt EQ-5D-5L VAS, Studie MCL3001, Gesamtpopulation.....	195

Tabelle 4-64: Ergebnisse des Interaktionstests für EQ-5D-5L <i>Mittelwertdifferenzen zur Baseline</i> , Studie MCL3001	196
Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen <i>Mittelwertdifferenzen zur Baseline</i> mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt EQ-5D-5L, Studie MCL3001, Gesamtpopulation.....	205
Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen <i>Mittelwertdifferenzen zur Baseline</i> mit Hinweis auf Effektmodifikation ($p \leq 0,05$), Endpunkt EQ-5D-5L, Studie MCL3001, Gesamtpopulation	215
Tabelle 4-67: Ergebnisse des Interaktionstests für MCID-Verbesserung FACT-Lym, Studie MCL3001	226
Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt FACT-Lym, Studie MCL3001	228
Tabelle 4-69: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt FACT-Lym, Studie MCL3001	233
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung FACT-Lym, Studie MCL3001	235
Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt FACT-Lym, Studie MCL3001, Gesamtpopulation.....	237
Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt FACT-Lym, Studie MCL3001, Gesamtpopulation.....	239
Tabelle 4-73: Ergebnisse des Interaktionstests für FACT-Lym <i>Mittelwertdifferenzen zur Baseline</i> , Studie MCL3001	241
Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ Fact-Lym (<i>Mittelwertdifferenzen</i>), Studie MCL3001, Gesamtpopulation	246
Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,05$ FACT Lym (<i>Mittelwertdifferenzen</i>), Studie MCL3001, Gesamtpopulation.....	252
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p -Werte ^a) Gesamtpopulation	259
Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkt Nebenwirkungen, Gesamtpopulation	262
Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,05$, Endpunkt Nebenwirkungen, Gesamtpopulation	268
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	287
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	287
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	288
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	288

Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	289
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	291
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	291
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	292
Tabelle 4-87: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-88: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-89: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
Tabelle 4-90: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	298
Tabelle 4-91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	300
Tabelle 4-92: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	302
Tabelle 4-94: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-96: Operationalisierung von Mortalität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Morbidität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Gesamtansprechrate aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Ansprechdauer aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Zeit bis zum initialen/besten Ansprechen aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Tabelle 4-102: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	316
Tabelle 4-103: Ergebnisse EQ-5D-5L aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319

Tabelle 4-104: Operationalisierung von Lebensqualität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	320
Tabelle 4-105: <i>Compliance</i> bei der Lebensqualitätserhebung, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	321
Tabelle 4-106: Ergebnisse EORTC QLQ-C30, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	322
Tabelle 4-107: <i>Compliance</i> bei der Erhebung des FACT-Lym aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	324
Tabelle 4-108: Ergebnisse FACT-Lym aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Tabelle 4-109: Ergebnisse zur Lebensqualität (FACT-Lym) zum Zeitpunkt der letzten Erhebung aus der Studie dem zu bewertenden Arzneimittel	327
Tabelle 4-110: Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung: Ergebnisse des FACT-Lym-Subskala aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	327
Tabelle 4-111: Operationalisierung von Nebenwirkungen- weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	328
Tabelle 4-112: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	329
Tabelle 4-113: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT), aus den Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	330
Tabelle 4-114: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333
Tabelle 4-115: Prävalenz ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monats-Intervallen aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben	336
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$; Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und progressionsfreies Überleben	338
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) des Endpunkts EORTC-QLQ-C30, funktionale Skalen und Allgemeiner Gesundheitszustand.....	344
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) des Endpunkts EORTC-QLQ-C30, <i>Multi Item</i> - und <i>Single Item</i> -Skalen.....	346
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$; Endpunkt EORTC-QLQ-C30	348
Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt EORTC-QLQ-C30	351
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Nebenwirkungen	358

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$, Nebenwirkungen	360
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben	366
Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,2$; Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen und progressionsfreies Überleben	368
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Endpunkte: FACT-Lym und EQ-5D-5L.....	377
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$; Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung: Ergebnisse der FACT-Lym-Subskala.....	379
Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$; Endpunkt Lymphom Subskala und des FACIT-Fatigue des FACT-Lym	381
Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,2$; Endpunkt EQ-5D-5L.....	384
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Nebenwirkungen	387
Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$, Nebenwirkungen	389
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie MCL3001	399
Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	412
Tabelle 4-134: Liste der eingeschlossenen Studien	415
Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCL3001 nach CONSORT	444
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1104-CA nach TREND.....	454
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCL2001 nach TREND.....	463
Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL3001	472
Tabelle 4-139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1104-CA	481
Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCI-32765MCL2001	488

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Temsirolimus, Gesamtpopulation	97
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Temsirolimus, Subpopulation ≥ 3 Vortherapien	97
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Temsirolimus	101
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Temsirolimus, Subpopulation ≥ 3 Vortherapien	102
Abbildung 4-7: Verteilungskurve des <i>Utility Scores</i> des EQ-5D-5L, MCL3001, Gesamtpopulation.....	119
Abbildung 4-8: Verteilungskurve der Visuellen Analogskala des EQ-5D-5L, MCL3001, Gesamtpopulation.....	119
Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L Visuellen Analogskala zur <i>Baseline</i> , MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Gesamtpopulation	126
Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des EQ-5D-5L <i>Utility Scores</i> zur <i>Baseline</i> , MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Subpopulation	127
Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L Subdomäne Alltägliche Tätigkeiten zur <i>Baseline</i> , MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Gesamtpopulation.....	128
Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L Subdomäne Schmerz zur <i>Baseline</i> , MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Gesamtpopulation	129
Abbildung 4-13: Hämoglobinwerte über die Zeit	132
Abbildung 4-14: Verteilungskurve der FACT-Lym Lymphom Subskala, MCL3001, Gesamtpopulation.....	139
Abbildung 4-15: Verteilungskurve des FACT-Lym <i>Trial Outcome Index</i> , MCL3001, Gesamtpopulation.....	139
Abbildung 4-16: Verteilungskurve des FACT-Lym Gesamt-Score, MCL3001, Gesamtpopulation.....	140
Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung der FACT-Lym Lymphom-Subskala zur <i>Baseline</i> , MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Gesamtpopulation	144
Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung des FACT-Lym <i>Trial Outcome Index</i> zur <i>Baseline</i> , MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, Studie MCL3001, Gesamtpopulation.....	145

Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung des FACT-Lym Gesamtscores zur <i>Baseline</i> , MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, Studie MCL3001, Gesamtpopulation	146
Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (PCYC-1104-CA).....	309
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (MCL2001), finale Analyse ..	310
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (PCYC-1104-CA)	317
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve progressionsfreies Überleben (MCL2001)	318
Abbildung 4-25: Detaildarstellung der Verteilung von $UE \geq 3$ auf die einzelnen Schweregrade für die Studie PCYC-1104-CA.....	332
Abbildung 4-26: Detaildarstellung der Verteilung von $UE \geq 3$ auf die einzelnen Schweregrade für die Studie MCL2001	332

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
AST	Aspartattransaminase
BL	<i>Baseline</i>
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC(AE)	Common Terminology Criteria (for Adverse Events)
d	Tag
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DOR	Duration of Response (Ansprechdauer)
EAIR	Differenz der expositionsadjustierten Inzidenzrate Ibrutinib-Temsirolimus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ	EuroQol
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin

Abkürzung	Bedeutung
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
FCM-R	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab
FDG	[18F]-fluorordeoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung-Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/dL	Gramm pro Deziliter
ggf.	Gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life
Hyper-CVAD	Hyper-Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone
ICRV	Independent Central Review Vendor
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPCW	Inverse Probability Censoring Weights
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	Intravenös
IWG	International Working Group
IWRS	Interactive Web Response
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
L	Liter

Abkürzung	Bedeutung
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least square
M	Männlich
Max.	maximal
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCL	Mantelzelllymphom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
Min.	Minuten
mind.	Mindestens
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitxantron, Etoposid
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
mm	Millimeter
MRU	Medical resource utilization
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OSc	Overall Survival censored (Gesamtüberleben zensiert)
p	Probability
PD	Progressive Disease (progressive Erkrankung)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionfree Survival (progressionsfreies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
p. o.	Per os (oral)
PR	Partial Response (partiell es Ansprechen)
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	Risk difference
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Risk Ratio
RRCML	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma
R-CHOP	Rituximab-Cyclophosphamid,
R-ICE	Rituximab-Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
S.	Seite
SAP	Statistischer Analyse Plan
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
SPD	Sum of the Product of the Tumor Diameters
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TOI	<i>Trial Outcome Index</i> (Summe der körperlichen, funktionalen und lymphom-spezifischen Anliegen)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNR	Time to next Response
TTNT	Time to next Treatment
TTR	Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen)
u. a.	Unter anderem

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal
US	United States
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Patientenpopulation

Eingeschlossen werden erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Zusätzlich zur Datenanalyse der Gesamtpopulation wird eine Datenauswertung für die Subgruppe der Patienten mit ≥ 3 Vortherapien betrachtet. Diese Subpopulation entspricht einerseits der Patientenpopulation der Temsirolimus Zulassungsstudie. Andererseits empfehlen die Leitlinien für die frühe Rezidivsituation eine Wiederholung der Chemo-Immuntherapie und in späteren Therapielinien wird als zugelassene Therapieoption Temsirolimus gelistet.

Intervention

Als zu bewertendes Arzneimittel wird Ibrutinib (IMBRUVICA®) für alle Populationen in einer Dosis von 560 mg täglich gemäß der Fachinformation verwendet.

Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus, festgelegt. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann außerhalb der Zulassung, als verordnungsfähigen *Off-Label Use*, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten eingesetzt werden.

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 Studien operationalisiert werden.

Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom dient als Grundlage die randomisierte kontrollierte Studie MCL3001 sowie die einarmigen Studien PCYC-1104-CA und MCL2001.

Im Folgenden soll der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom gemäß § 35a SGB V bewertet werden. Die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib wird im Vergleich zu einer Therapie mit Temsirolimus dargestellt. Die Eignung von Temsirolimus als zVT kann dem Modul 3B, Abschnitt 3.1.2 dieses Dokuments entnommen werden.

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 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [1]
2 Intervention	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3 Vergleichstherapie	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie
4 Endpunkt(e)^a	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen nicht verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO
5 Studientyp^b	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	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar	klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.
7 Publikationstyp^c	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster	siehe Anforderungen der VerfO (Abschnitt 4.2.2)

a: Operationalisierungen siehe 4.3.
b: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; das Kriterium Studientyp entfällt ggf.
c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

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 MCL3001 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 Studie wurde anhand des CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem *Flow-Chart* dargestellt (Tabelle 4-135). 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 4.3.1.3.2).

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.

Weitere Untersuchungen

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei den Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 jeweils um nicht vergleichende Studien handelt.

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des TREND-Statements 2004 (Items 2 bis 22) beschrieben und der Patientenfluss in einem *Flow-Chart* dargestellt (Tabelle 4-136 und Tabelle 4-137). 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 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 der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

MCL3001

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie MCL3001.

In dieser Studie wurden 280 Studienteilnehmer mit rezidiviertem MCL eingeschlossen und mit Ibrutinib behandelt. Die einmal täglich verabreichte Ibrutinib-Dosis betrug 560 mg und wurde oral aufgenommen, bis die Erkrankung progredient war oder die Therapie wegen nicht akzeptabler Toxizität abgebrochen wurde.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die mindestens eine vorherige Rituximab-beinhaltende Chemotherapie erhalten haben, einen dokumentierten Rückfall oder Krankheitsprogression hatten, einen ECOG *Performance*-Status von 0 oder 1 und mindestens ein messbares Areal der Erkrankung (Lymphknotenbefall) nach den *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* aufwiesen [2].

Der primäre Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wurde definiert als die Dauer in Tagen vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Krankheitsprogression oder des Rückfalls vom kompletten Ansprechen oder Tod, je nachdem, welches zuerst eintrat. Erhoben wurde dieser Endpunkt durch das *Independent Review Committee* (IRC).

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Mortalität

Gesamtpopulation

Bei Studienteilnehmern, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten, zeigte sich ein Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus [HR (95 %-KI): 0,76 (0,53; 1,09), $p = 0,1324$]. Für den Ibrutinib-Arm war das mediane Überleben zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Für den Temsirolimus-Arm betrug das mediane Überleben 21,3 Monate.

Im folgenden werden die Ergebnisse der MCL3001 kurz zusammengefasst, bevor anschließend eine detailliertere Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studien MCL3001, MCL2001 und *PCYC-1104-CA* erfolgt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben (wichtigster sekundärer Endpunkt) zeigt unter einer Behandlung mit Ibrutinib einen Überlebensvorteil. Für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien beträgt dieser 5,9 Monate im Vergleich zu Temozolomid (18,5 vs. 12,6 Monate). Der Unterschied ist jedoch für die gesamte Studienpopulation und die Subpopulation nicht statistisch signifikant.

Für die Nutzendimension Mortalität ist zum jetzigen Zeitpunkt ein Zusatznutzen noch nicht belegt.

Morbidität

Die Behandlung mit Ibrutinib zeigt im Vergleich zu einer Therapie mit Temozolomid für den primären Endpunkt der Studie, *Progressionsfreies Überleben*, eine therapeutisch relevante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens.

Für die Endpunkte *Ansprechen* und *Zeit bis zur nächsten Behandlung* zeigt die Therapie mit Ibrutinib ebenfalls eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu einer Behandlung mit Temozolomid. Die Ansprechraten unter Ibrutinib liegen mit 71,9 % vs. 40,4 % für die gesamte Studienpopulation und mit 72,2 vs. 33,9 % für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien mehr als doppelt so hoch.

Ebenfalls zeigt sich ein Vorteil für Ibrutinib im Endpunkt *hämatologisches Ansprechen* bezüglich der therapeutischen Maßnahmen zur Stabilisierung bzw. Erhöhung der Hämoglobin-Werte. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms erhielten signifikant weniger Transfusionen als die Studienteilnehmer des Temozolomid-Arms. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass für alle hämatologischen Parameter bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Temozolomid-Arms deutlich weniger hämatologische Grad 3-4 UE auftraten.

Die Effekte für die Endpunkte *Progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen*, *Zeit bis zur nächsten Behandlung* und *hämatologisches Ansprechen* waren sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien zu Gunsten einer Therapie mit Ibrutinib statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Bewertung der subjektiv empfundene Gesundheitszustand gemessen über den EQ-5D zeigen sich auch hier für die Behandlung mit Ibrutinib statistisch signifikante Effekte im Vergleich zu Temozolomid. Für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung* erhoben über die VAS sind sowohl das OR als auch das HR für die gesamte Studienpopulation und die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien statistisch signifikant zu Gunsten einer Therapie mit Ibrutinib. Für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung* erhoben über die VAS und den *Utility Score* ist das HR für die gesamte Studienpopulation und die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien statistisch signifikant ebenfalls zu Gunsten einer Therapie mit Ibrutinib.

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich damit ein Hinweis auf einen *beträchtlichen* Zusatznutzen.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand des standardisierten und validierten Instruments FACT untersucht. Die Adhärenz der Teilnehmer war im Verlauf für alle drei Skalen hoch und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Unter der Behandlung mit Ibrutinib berichteten mehr Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität im Vergleich zu Temozolomid mit statistisch signifikantem Effekt. Ebenfalls berichteten im Vergleich weniger Patienten unter Ibrutinib eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität. Die Effekte waren sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien statistisch signifikant.

Für die Nutzendimension Lebensqualität ergibt sich damit ein Hinweis auf einen *erheblichen* Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse muss berücksichtigt werden, dass die Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger, als diejenigen der Kontroll-Gruppe behandelt wurden. Hierbei ist zu beachten, dass die verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Temozolomid mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einhergeht. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abschätzen zu können, 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 SAP aufgenommen.

Über folgende sicherheitsbezogene Endpunkte war der Unterschied zwischen Ibrutinib im Vergleich zu Temozolomid jeweils statistisch signifikant sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien: *jegliches unerwünschtes Ereignis, jegliches schweres unerwünschtes Ereignis, unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 , schwere unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten.*

Für *unerwünschte Ereignisse die zum Tod führten* und *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede für die EAIR oder HR festgestellt.

Subgruppen

In der Subgruppenanalyse ergaben sich einige signifikante Ergebnisse. Da diese signifikanten Ergebnisse jedoch nur in einzelnen Endpunkten und nicht über alle Endpunkte gleichmäßig auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen generellen Einfluss auf die Effekte der Therapie hat. Zu beachten ist, dass einerseits die Studie nicht auf Subgruppenanalysen gepowert war und dass andererseits aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann.

Desweiteren bestätigen die Ergebnisse der randomisierten Phase III-Studie (MCL3001) die bereits vorliegenden Daten der Phase II-Studien (MCL2001 und PCYC-1104) in Bezug auf Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungsprofil und Gesamtüberleben.

Ein *Cross-over* der Studienteilnehmer in den Ibrutinib-Arm wurde erlaubt. Es wechselten insgesamt 32 Studienteilnehmer der Temsirolimus-Gruppe (23 %) in den Ibrutinib-Arm (23 Patienten im Rahmen des *Cross-overs* und weitere neun Patienten erhielten Ibrutinib als nachfolgende MCL-Therapie). Aus diesem Grund könnte der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus unterschätzt werden. Zur Korrektur des *Cross-over* wurden präspezifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bestätigen [HR (95 %-KI): 0,76 (0,53; 1,10), $p = 0,1435$; IPCW-Analyse: HR (95 %-KI): 0,78 (0,54; 1,13), $p = 0,1925$; RPSFT-Analyse: HR (95 %-KI): 0,74 (0,50; 1,09)].

Die Einjahres-Überlebensrate betrug nach zwölf Monaten für die Intervention mit Ibrutinib 68 % (95 %-KI: 0,59; 0,75) und für die Behandlung mit Temsirolimus 61 % (95 %-KI: 0,52; 0,69). Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse gestützt. Demnach betrug die Einjahres-Überlebensrate im Ibrutinib-Arm 68 % (95 %-KI: 0,59; 0,75) und im Temsirolimus-Arm 62 % (95 %-KI: 0,53; 0,69).

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Zwischen den Behandlungsarmen konnte hinsichtlich der therapeutisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens kein Unterschied festgestellt werden [HR (95 %-KI): 0,724 (0,440; 1,192), $p = 0,2042$]. Das mediane Überleben betrug für den Ibrutinib-Arm 18,59 Monate und für den Temsirolimus-Arm 12,59 Monate.

Nach zwölf Monaten betrug die Einjahres-Überlebensrate 62,3 % [95 %-KI: 47,9; 73,8] im Ibrutinib-Arm und 51,2 % [95 %-KI: 37,1; 63,7] im Temsirolimus-Arm.

Morbidität

Vor dem Hintergrund, dass MCL eine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt und im Allgemeinen als unheilbar gilt, ist neben der Verlängerung des Überlebens ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung der rezidivierten und refraktären MCL eine Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung und eine damit einhergehende Verminderung der Krankheitslast.

Progressionsfreies Überleben

Gesamtpopulation

Die Behandlung mit Ibrutinib zeigte eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus [HR (95 %-KI): 0,43 (0,32; 0,58); $p < 0,0001$]. Das Risiko für das Eintreten einer Krankheitsprogression oder Tod war mit einer Ibrutinib-Behandlung um 57 % bedeutend reduziert im Vergleich zur Temsirolimus-Behandlung. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war für Ibrutinib behandelte Teilnehmer mit 14,6 Monaten deutlich höher als für Temsirolimus behandelte, die eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 6,2 Monaten erreichten.

Die Auswertung der IRC-Erhebung, welche den Beginn einer nachfolgenden Therapie als PFS-Ereignis wertet, unterstreicht die Ergebnisse der Hauptanalyse [HR (95 % KI): 0,40 (0,30; 0,54); $p < 0,0001$], ebenso die vom IRC durchgeführte Auswertung, bei welcher die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der letzten Erhebung ohne Krankheitsprogression vor einer Folgetherapie zensiert wurden [HR (95 % KI): 0,42 (0,30; 0,57); $p < 0,0001$] und die separate Auswertung durch einen nicht verblindeten Prüfarzt unterstreicht die Ergebnisse der Hauptanalyse [HR (95 % KI): 0,43 (0,32; 0,58); $p < 0,0001$].

Eine Behandlung mit Ibrutinib hat erhebliche Vorteile bezogen auf das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Temsirolimus-Behandlung.

Ansprechen

Gesamtpopulation

Hinsichtlich der Gesamtansprechrate zeigte sich im Ibrutinib-Arm eine Erhöhung um 31,5 % gegenüber dem Temozolomid-Arm [71,9 % vs. 40,4 %; OR (95 %-KI): 3,98 (2,38; 6,65); $p < 0,0001$; RR (95 %-KI): 1,780 (1,420; 2,230); $p < 0,0001$; RD (95 %-KI): 0,3152 (0,2050; 0,4254); $p < 0,0001$]. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse. Auch hier zeigte sich eine Überlegenheit des Ibrutinib-Armes gegenüber dem Temozolomid-Arm bei einer Erhöhung um 30,09 % [77,0 % vs. 46,1 %; OR (95 %-KI): 4,38 (2,53; 7,57); $p < 0,0001$; RR (95 %-KI): 1,670 (1,367; 2,040); $p < 0,0001$; RD (95 %-KI): 0,3088 (0,2008; 0,4168); $p < 0,0001$] (Studienteilnehmer im Ibrutinib-Arm erreichten mit 18,7 % eine deutlich höhere Rate kompletten Ansprechens (CR) im Vergleich zu 1,4 % unter der Behandlung mit Temozolomid.).

Studienteilnehmer des Interventions-Arms erreichten die mediane Ansprechdauer nicht (16,2; n. e.). Die Studienteilnehmer des Temozolomid-Arms erreichten eine mediane Dauer des Ansprechens von 7 Monaten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [HR (95 %-KI): 0,318 (0,201; 0,505); $p < 0,0001$].

Zwischen den Behandlungsarmen Ibrutinib (2,15 Monate) und Temozolomid (2,14 Monate) ist die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen vergleichbar [HR (95 %-KI): 0,996 (0,692; 1,435); $p = 0,9834$], die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen unterscheidet sich jedoch zwischen den Behandlungsarmen (Ibrutinib-Arm: 2,17 Monate; Temozolomid-Arm: 2,14 Monate; HR (95 %-KI): 0,621 (0,432; 0,892); $p = 0,0094$).

Zeit bis zur nächsten Behandlung

Gesamtpopulation

Hinsichtlich der Zeit bis zur nächsten Behandlung erhielten weniger Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes eine Folgetherapie (31,7%), als Studienteilnehmer mit einer Temozolomid-Behandlung (58,2 %). Die mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung für Studienteilnehmer des Temozolomid-Arms wurde nach 11,6 Monaten (8,0, 13,3) erreicht [HR (95 %-KI): 0,37 (0,25, 0,53); $p < 0,0001$].

EQ-5D-5LGesamtpopulation

Die *Compliance*-Rate welche sich auf die Studienteilnehmer bezieht, die unter Behandlung waren, betrug für die Gesamtpopulation in der Studie MCL3001 für den EQ-5D-5L-Fragebogen durchgehend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis zum Zyklus 20 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bei Zyklus 28 lag die Rücklaufquote im Ibrutinib-Arm bei 47,9 % und im Temozolomid-Arm bei 63,6%. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum dritten Zyklus 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.

Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten bei einer MCID von sieben Punkten statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung im *Utility Score* (US) als Studienteilnehmer des Temozolomid-Arms [OR (95 %-KI): 1,784 (1,108; 2,873); $p = 0,00172$]. Zudem erreichten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine Verbesserung nach einer deutlich geringeren Zeit als Studienteilnehmer des Temozolomid-Arm (Median: 12 Wochen gegenüber 29 Wochen). Die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine Verschlechterung im *Utility Score* zeigten, war mit 1,1 % bzw. 56,0 % in beiden Studienarmen vergleichbar. Im Ibrutinib-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 22 Wochen, im Temozolomid-Arm dagegen 10 Wochen [HR (95 %-KI): 0,60 (0,42; 0,83); $p = 0,0027$].

Eine statistisch signifikant häufigere Verbesserung für den Ibrutinib-Arm zeigte sich zudem für den *Utility Score* bei einer MCID von zwölf Punkten. Bei Studienteilnehmern des Interventions-Arms wurde seltener eine Verschlechterung beobachtet als bei denjenigen, die mit Temozolomid behandelt wurden (33,8 vs. 43,3 %). Bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms trat eine Verschlechterung deutlich später auf (Median nicht erreicht), als bei Teilnehmern des Temozolomid-Arms (Median: 21 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,53 (0,36; 0,78); $p = 0,0015$].

Für die visuelle Analogskala hatten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms bei einer MCID von sieben Punkten eine deutlich höhere Chance auf eine Verbesserung als Teilnehmer des Temozolomid-Arms [OR (95 %-KI): 2,059 (1,278; 3,316); $p = 0,0030$]. Im Ibrutinib-Arm trat die Verbesserung mit einem Median von 9,1 Wochen wesentlich früher auf als im Temozolomid-Arm (Median: 39 Wochen) [HR (95 %-KI): 1,52 (1,05; 2,19); $p = 0,0246$]. Bei Studienteilnehmern des Temozolomid-Arms trat eine Verschlechterung in der visuellen Analogskala geringfügig häufiger auf als bei Studienteilnehmern, die Ibrutinib erhalten hatten. Jedoch trat diese Verschlechterung für Teilnehmer unter Temozolomid-Therapie im Median bereits nach 9,1 Wochen auf, während dies für Teilnehmer des Ibrutinib-Arms nach 48 Wochen im Median der Fall war [HR (95 %-KI): 0,47 (0,33; 0,68); $p < 0,0001$].

Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten bei einer MCID von zwölf Punkten eine 1,7-fach höhere Chance auf eine Verbesserung in der visuellen Analogskala als Teilnehmer des Vergleichsarms. Darüber hinaus zeigte sich für Studienteilnehmer des Interventions-Arms bei Berücksichtigung einer MCID von zwölf Punkten ein statistisch signifikant verringertes Risiko, eine Verschlechterung zu erleiden als bei Studienteilnehmern des Kontroll-Arms [OR (95 %-KI): 0,486 (0,296; 0,797); $p = 0,0043$]. Zudem trat die Verschlechterung unter Temsirolimus-Therapie wesentlich früher auf als unter Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,38 (0,25; 0,57); $p < 0,0001$].

Sowohl für die visuelle Analogskala, als auch für den *Utility Score* zeigten sich ähnliche Verteilungskurven zwischen den Gruppen. Die Verteilungskurve des Ibrutinib-Arms war jedoch in der Regel besser als die des Temsirolimus-Arms.

Die mittlere Veränderung zur *Baseline* zeigte Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib. Die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten eine Verbesserung der Werte, wohingegen die Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms eine Verschlechterung der Daten zeigte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 7,827 (5,104; 10,550); $p < 0,0001$].

Hingegen zeigte sich für die Domänen Alltägliche Tätigkeiten sowie Schmerz/körperliche Beschwerden im Ibrutinib-Arm eine Verschlechterung, im Temsirolimus-Arm jedoch eine Verbesserung der Ergebnisse. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): -0,313 (-0,446; -0,179); $p < 0,0001$ bzw. -0,279 (-0,402; -0,156); $p < 0,0001$].

Hämatologische Verbesserung

Gesamtpopulation

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich auch bezüglich der therapeutischen Maßnahmen zur Stabilisierung bzw. Erhöhung der Hämoglobin-Werte. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms erhielten signifikant weniger Transfusionen als die Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms (17,3 vs. 37,4 %) und signifikant weniger Wachstumsfaktoren (12,2 vs. 24,5 %). Zudem zeigen die Ergebnisse, dass für alle hämatologischen Parameter bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms deutlich weniger hämatologische Grad 3-4 UE auftraten: Grad 3-4 Anämien wurden bei 14 Patienten (10,1 %) vs. 25 Patienten (18 %), Grad 3-4 Thrombopenien bei 27 Patienten (19,4 %) vs. 76 Patienten (54,7 %) und Neutropenien bei 32 Patienten (23 %) vs. 36 Patienten (25,9 %) beobachtet.

Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung der refraktären/rezidivierenden MCL ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Krebstherapie von zentraler Bedeutung.

Gesamtpopulation

In der Studie MCL3001 betrug die *Compliance*-Rate für den FACT-Lym-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, durchgehend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis zum Zyklus 20 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum dritten Zyklus 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.

Gegenüber den Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms hatten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine deutlich erhöhte Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung in der Lymphom Subskala des FACT-Lym [OR (95 %-KI): 2,953 (1,816; 4,801); $p < 0,0001$]. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie wesentlich seltener auf als unter Temsirolimus-Therapie [OR (95 %-KI): 0,338 (0,205; 0,557); $p < 0,0001$].

Zudem zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen für die Lymphom-Subskala für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 2,19 (1,52; 3,14); $p < 0,0001$] sowie für die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,27 (0,18; 0,41); $p < 0,0001$] ein statistisch signifikanter Unterschied. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,3 Wochen und im Temsirolimus-Arm 57,3 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, betrug im Temsirolimus-Arm 9,7 Wochen.

Eine deutliche Überlegenheit zeigte sich auch für den *Trial Outcome Index* (TOI) bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms. So war bei Studienteilnehmern unter Ibrutinib-Therapie wesentlich häufiger eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten, als bei Studienteilnehmern, die Temsirolimus erhielten [OR (95 %-KI): 2,616 (1,615; 4,237); $p < 0,0001$]. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat dagegen bei Studienteilnehmern unter Temsirolimus-Therapie häufiger auf als bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms (64,5 vs. 43,9 %, [OR (95 %-KI): 0,430 (0,266; 0,695); $p = 0,00006$].

Zudem zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,79 (1,26; 2,52); $p = 0,0010$] sowie für die Zeit bis zur Verschlechterung: [HR (95 %-KI): 0,37 (0,27; 0,52); $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,1 Wochen und im Temozolomid-Arm 29 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Ibrutinib-Arm 39 Wochen und im Temozolomid-Arm 6,1 Wochen.

Der Gesamtscore unterschied sich ebenfalls sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,51 (1,10; 2,09); $p = 0,0111$], als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,45 (0,32; 0,62); $p < 0,0001$] zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6 Wochen, im Temozolomid-Arm 15 Wochen, während die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Ibrutinib-Arm 19 Wochen und im Temozolomid-Arm 6,1 Wochen betrug.

Für die Lymphom Subskala, den *Trial Outcome Index* und den Gesamtscore zeigten sich ähnliche Verteilungskurven zwischen den Behandlungsgruppen. Die Verteilungskurve des Ibrutinib-Arms war jedoch in der Regel besser als die des Temozolomid-Arms.

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zur *Baseline* zeigten Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden bezogen auf den FACT-Lym im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Eine Verbesserung der Ergebnisse wurde im Ibrutinib-Arm jeweils für die Lymphom-Subskala, den FACT-Lym *Trial Outcome Index* sowie den FACT-Lym *Total Score* dokumentiert, während sich die entsprechenden Werte im Temozolomid-Arm deutlich verschlechterten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant und klinisch relevant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 4,835 (3,515; 6,156); $p < 0,0001$, 9,214 (6,634; 11,794); $p < 0,0001$, bzw. 10,442 (7,181; 13,704); $p < 0,0001$].

Nebenwirkungen

Ein unerwünschtes Ereignis trat bei nahezu sämtlichen Teilnehmern beider Studienarme im Verlauf der Therapie auf. Bei Studienteilnehmern des Temozolomid-Arms (0,9 Wochen) trat dies früher auf als bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms (1,3 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,478 (0,364; 0,626); $p < 0,0001$].

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat bei Studienteilnehmern unter Temozolomid-Therapie häufiger auf, als bei Teilnehmern, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten (57,6 vs. 48,2 %). Auch hier trat ein solches Ereignis im Temozolomid-Arm früher auf (17,9 Wochen), als im Ibrutinib-Arm (60,7 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,531 (0,381; 0,739); $p = 0,0002$].

Studienteilnehmer des Temezirolimus-Arms hatten eine statistisch signifikant größere Chance, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abubrechen (29,5 vs. 12,9 %) [OR (95 %-KI): 0,356 (0,192; 0,658); $p = 0,0010$]. In beiden Behandlungsarmen wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht [HR (95 %-KI): 0,266 (0,151; 0,468); $p < 0,0001$]. Im Temezirolimus-Arm traten diese Nebenwirkungen wesentlich früher auf, als im Ibrutinib-Arm [HR (95 %-KI): 0,399 (0,174; 0,917); $p = 0,0305$].

Bei 10,8 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms und bei 7,9 % der Studienteilnehmer, die Temezirolimus erhielten, trat ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zum Tod führte.

Ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Schweregrad 3/4 trat statistisch signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Teilnehmern des Temezirolimus-Arms auf [OR (95 %-KI): 0,338 (0,203; 0,563); $p < 0,0001$]. Weiterhin traten solche Ereignisse Temezirolimus-Arm deutlich früher auf, als im Ibrutinib-Arm (2,9 Wochen gegenüber 48 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,279 (0,201; 0,387); $p < 0,0001$].

Für die Gesamtpopulation zeigte sich hinsichtlich eines unerwünschten Ereignisses mit einem CTC-Schweregrad von 5 weder für die Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen noch für die Häufigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 traten in beiden Behandlungsarmen annähernd mit gleicher Häufigkeit auf (45,3 vs. 48,9 %). Jedoch lag auch hier die mediane Dauer bis zum Ereignis bei 82,9 Wochen für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie, während sie für Teilnehmer des Temezirolimus-Arms bei 30,3 Wochen lag [HR (95 %-KI): 0,607 (0,428; 0,862); $p = 0,0052$].

In beiden Therapiearmen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 Neutropenie (12,9 vs. 16,5 %), Thrombozytopenie (9,4 vs. 42,4 %) und Anämie (7,9 vs. 20,1 %), Pneumonie (7,9 vs. 6,5 %), Hypokalämie (5,8 vs. 8,6 %), Hyperglykämie (0,7 vs. 7,2 %), Hypertriglyceridämie (0,0 vs. 9,4 %); reduzierte Neutrophilzahl (5,0 vs. 3,6 %), reduzierte Blutplättchenanzahl (1,4 vs. 13,7 %) und Fatigue (4,3 vs. 7,2 %).

Es ließen sich zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede finden. Die unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 welche häufiger im Temezirolimus-Arm auftraten als im Ibrutinib-Arm waren Thrombozytopenie [OR (95 %-KI): 0,140 [0,072, 0,271]; $p < 0,0001$], Anämie [OR (95 %-KI): 0,341 [0,162, 0,716]; $p = 0,0045$], Hyperglykämie [OR (95 %-KI): 0,093 [0,012; 0,740]; $p = 0,0248$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [OR (95 %-KI): 0,092 [0,021; 0,404] 0,0016]. Eine Hypertriglyceridämie als unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 trat im Temezirolimus-Arm bei 9,4 % der Studienteilnehmer auf, während dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm nicht beobachtet wurde.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses \geq CTC-Grad 3 in der Gesamtpopulation für Neutropenie [HR (95 %-KI): 0,454 (0,242; 0,852); $p = 0,0139$], Thrombozytopenie [HR (95 %-KI): 0,144 (0,078; 0,266); $p < 0,0001$], Anämie [HR (95 %-KI): 0,257 (0,126; 0,524); $p = 0,0002$], Hypokalämie [HR (95 %-KI): 0,381 (0,151; 0,960); $p = 0,0407$], Hyperglykämie [HR (95 %-KI): 0,056 (0,007; 0,447); $p = 0,0066$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [HR (95 %-KI): 0,073 (0,017; 0,320); $p = 0,0005$]. Diese statistisch signifikanten Unterschiede waren abgesehen von Hyperglykämie und der reduzierten Blutplättchenanzahl zugunsten von Temsirolimus. Die Hyperglykämie sowie die Anzahl reduzierter Blutplättchen war jedoch zugunsten Ibrutinibs.

Als häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei der Gesamtpopulation Pneumonie (8,6 vs. 6,5 %) und Pyrexie (2,2 vs. 5,0 %) auf. Die Häufigkeit des Auftretens dieser unerwünschten Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Therapiearmen. Auch für die Subpopulation traten als häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Pneumonie (7,4 vs. 5,4 %) und Pyrexie (3,7 % und 7,1 %) auf. Auch hier unterschied sich die Häufigkeit des Auftretens dieser unerwünschten Ereignisse nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Ergebnisinterpretation bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger, als diejenigen der Kontroll-Gruppe behandelt wurden. Hierbei ist zu beachten, dass die verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einhergeht. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abschätzen zu können, 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 SAP [3] aufgenommen.

Eine geringe Inzidenzrate wurde bei der Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten bei denjenigen Studienteilnehmern der Gesamtpopulation die mit Ibrutinib behandelt wurden über alle sicherheitsbezogenen Endpunkte hinweg beobachtet. In den Kategorien jegliches UE [Differenz EAIR (95 %-KI): -288,7 (-349,66; -227,71); $p < 0,0001$], jegliches SUE [Differenz EAIR (95 %-KI): -7,636 (-10,539; -4,734); $p < 0,0001$], UE die zum Therapieabbruch führten [Differenz EAIR (95 %-KI): -3,921 (-5,486; -2,356); $p < 0,0001$] und SUE \geq CTC-Grad 3 [Differenz EAIR (95 %-KI): -5,466 (-7,985; -2,947); $p < 0,0001$] war der Unterschied jeweils statistisch signifikant.

Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Lebensqualität und Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen für die Gesamt- sowie für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien durchgeführt. Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, Anzahl an Vortherapien (IWRS), MIPI (IWRS), vorherige Lenalidomid-Therapie, vorherige Bortezomib-Therapie, RAI-Stadium, Extranodal zur *Baseline*, *ECOG Performance-Status* zur *Baseline*, Tumormasse (*Bulky Disease*) ≥ 5 cm und ≥ 10 cm, blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, Verwendung von CYP3A4-Inhibitoren und Verwendung von CYP3A4-Induktoren dargestellt.

Es ergaben sich in der Subgruppenanalyse einige signifikante Ergebnisse. Da diese signifikanten Ergebnisse jedoch nur in einzelnen Endpunkten und nicht über alle Endpunkte gleichmäßig auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen generellen Einfluss auf die Effekte der Therapie hat. Zu beachten sei, dass die Studie nicht auf Subgruppenanalysen gepowert war und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann, so dass dahingehen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen unter diesen Gesichtspunkten zu beurteilen sind.

PCYC-1104 und MCL2001

Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Zulassungstudien 1104 und der durch Janssen Cilag gesponserten Studie MCL2001 in diesem Dossier dargestellt. Im Folgenden werden die Studien vorgestellt und die Ergebnisse beider Studien zusammengefasst.

In der Studie PCYC-1104-CA wurden 115 Patienten mit einem rezidierten oder refraktären MCL eingeschlossen und 111 Patienten behandelt. Die Patienten erhielten einmal täglich oral 560 mg Ibrutinib bis die Erkrankung progredient war oder die Therapie wegen Toxizität abgebrochen wurde. Die *Baseline*-Charakteristika waren: Medianes Alter 68 Jahre (Spanne: 40 - 84 Jahre), im Median drei Vortherapien (Spanne: 1 - 5 Vortherapien), Vorbehandlung mit Bortezomib 43 %, Vorbehandlung mit autologer Stammzelltransplantation 11 %, *High Risk Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (MIPI) 49 % und Tumormasse (*Bulky Disease*) (≥ 5 cm) in 39 %. Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,3 Monate; 51 Patienten (46 %) wurden > 1 Jahr behandelt und 29 (26 %) setzen ihre Behandlung in der Langzeitstudie über mehr als zwei Jahre fort. Das Ansprechen der Therapie wurde durch den Prüfarzt anhand der 2007 revidierten *International Working Group* (IWG) Kriterien beurteilt. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in 6 Monatsintervallen erfasst (1 - 6, 7 - 12, 13 - 18, 19 - 24, > 24 Monate). Es werden die Ergebnisse der finalen Analyse dieser Phase II-Studie (mediane Nachbeobachtungszeit 26,7 Monate) dargestellt.

In der Studie MCL2001 wurden 120 Studienteilnehmer mit MCL eingeschlossen und mit Ibrutinib behandelt. Ibrutinib wurden allen Studienteilnehmer einmal täglich mit einer Dosis von 560 mg bis zur Progredienz der Erkrankung, einem Rückfall nach einem kompletten Ansprechen (*Complete Response*, CR), einer unakzeptablen Toxizität oder bis zum Ende der Studie, verabreicht. Die Studienteilnehmer hatten dabei folgende *Baseline*-Charakteristika: Medianes Alter 67,5 Jahre (Spanne: 35 – 85 Jahre), im Median zwei Vortherapien (Spanne 1 -8 Vortherapien), vorherige Behandlung mit Rituximab und Bortezomib. Weitere Vortherapien beinhalteten Hyper-CVAD (15,8 % Studienteilnehmer), CHOP/R-CHOP (40,0 %) und Stammzelltransplantation (33,3 %). Die mediane Behandlungsdauer der Studienteilnehmer betrug ca. 8,0 Monate, wobei 42,5 % der Studienteilnehmer ≥ 18 Zyklen erhielten. Auch in MCL2001 wurde das Ansprechen der Studienteilnehmer durch den Prüfarzt und das IRC anhand der revidierten IWG-Kriterien beurteilt.

Mortalität

PCYC-1104-CA

In der finalen Analyse, bei einer medianen Beobachtungszeit in der Studie von 26,7 Monaten, lag das mediane Überleben bei der PCYC-1104-CA Studie bei 22,5 Monaten (95 %-KI: 13,7; n. e.).

MCL2001

Das Gesamtüberleben der für die Studie MCL2001 wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurde das Gesamtüberleben nach einer medianen Studiendauer von 14,9 Monaten ermittelt. Die mediane Zeit des Gesamtüberlebens konnte zum Zeitpunkt der Analyse nicht berechnet werden, da nur 44 Studienteilnehmer (36,7 %) und somit weniger als die Hälfte der Patienten, verstorben waren (95 %-KI: 18,53 - n. e.). Die geschätzte Überlebensrate nach 24 Monaten betrug 56 % (95 %-KI: 43 - 67).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse wurde das Gesamtüberleben nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten ermittelt und die mediane Zeit des Gesamtüberlebens betrug 25,4 Monate (95%-KI: 17,3, n. e.) (Abbildung 4-22).

Betrachtet man das in der PCYC-1104-CA Studie durch Ibrutinib erreichte mediane Überleben von 22,5 Monaten bei rezidierten und refraktären MCL-Patienten sowie die Überlebensrate nach 24 Monaten in der Studie MCL2001 mit 56 % im Vergleich zu einer Therapie mit Temozolomid in einer vergleichbaren Patientenpopulation, so wird deutlich, dass Ibrutinib einen wesentlichen patientenrelevanten Zusatznutzen zur Therapie von rezidierten bzw. refraktären MCL-Patienten beiträgt. Bei einer randomisierten klinischen Phase III-Studie (MCL3001) wurde mit Temozolomid ein medianes Überleben von 21,3 Monaten erreicht. Eine Therapie mit Ibrutinib führt demnach für die genannte Population zu einer bedeutenden Verlängerung der Lebenserwartung.

Morbidität

PCYC-1104-CA

Nach der Gabe von Ibrutinib bei PCYC-1104-CA wurde beim primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* in einer Analyse der Prüfarzt-erhobenen Daten ein für diese Patientenpopulation hohes komplettes und partielles Ansprechen von 66,7 % (95 %-KI: 57,1 - 75,3). beobachtet. Diese Ergebnisse wurden durch eine explorative, IRC-beurteilte Auswertung bestätigt: 68,5 % (95 %-KI: 59,0 - 77,0). Die Rate an kompletten Ansprechen betrug 25,2 % (95 %-KI: 17,5%, 34,4%). Auch bei den Ergebnissen zu der medianen Dauer des Ansprechens (17,5 Monate) sowie medianen Zeit bis zum initialen sowie besten Ansprechen (1,9 Monate) zeigte sich ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Ibrutinib.

Beim progressionsfreien Überleben wurde nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten eine mediane Zeitspanne bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes von 13 Monaten beobachtet. Nach 24 Monaten waren 31,1 % (95 %-KI: 22,3; 40,4 Monate) der Patienten noch progressionsfrei und 47,3 % (95 %-KI: 37,1; 56,9) noch am Leben.

MCL2001

Bezogen auf den primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* zeigte die Studienpopulation der MCL2001 Studie eine komplette oder partielle Ansprechrates von 62,7 % auf. Das IRC bestätigte diese Auswertung mit 66,4 % (95 %-KI: 57,5; 75,2). Die Rate an komplettem Ansprechen betrug 20,9 % (95 %-KI: 13,3 %, 28,5 %). Die Auswertung der Prüfarzte ergab für die *Responder* der Gesamtstudienpopulation eine mediane Ansprechdauer von 12,9 Monaten (95 %-KI: 11,9; n. e.), wohingegen die IRC Auswertung eine mediane Ansprechdauer von 14,92 Monaten (95 %-KI: 12,35; n. e.) zeigte. Bis zum initialen Ansprechen betrug die mediane Zeit 2,07 Monate, bis zum besten Ansprechen betrug die mediane Zeit hingegen 2,14 Monate. Die Prüfarzt-Ergebnisse zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von 10,1 Monate (95 %-KI: 6,2; 13,8), während die IRC-Auswertung ein progressionsfreies Überleben von 10,48 Monate (95 %-KI: 4,37; 14,98) ergab.

Lebensqualität

PCYC-1104-CA

EORTC QLQ-C30

In der der Bewertung zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA wurde zur Messung der Lebensqualität das mehrdimensionale, spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Der allgemeine Gesundheitszustand und der funktionale Status der Patienten (gemessen mit den Skalen *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionales Befinden*, *soziale Funktion*, *kognitive Funktion*) lagen zu Beginn der Studie auf einem hohen Niveau mit Durchschnittswerten zwischen 78,0 und 94,4 (von 100 möglichen Punkten). Der allgemeine Gesundheitszustand wurde über den Verlauf der Studie von den Studienteilnehmern unverändert bewertet und es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen beobachtet. Des Weiteren zeigten sich bei einzelnen Items im Vergleich zur *Baseline* verbesserte Ergebnisse. Bei den funktionalen Skalen (Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) und den weiteren Items *Appetitlosigkeit*, *Diarrhoe* und *finanzielle Schwierigkeiten* konnten tendenzielle Verbesserungen identifiziert werden. Insgesamt lässt sich jedoch weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Lebensqualität bzw. bei einzelnen Items der Lebensqualität beobachten. Die Entwicklung der Lebensqualitätswerte der Studienteilnehmer zeigen, dass Ibrutinib die Lebensqualität der Patienten erhält oder verbessert. Bei Betrachtung der erzielten Lebensverlängerung erscheint es bedeutsam, dass eine gleichbleibende Bewertung der Lebensqualität erreicht wurde.

MCL2001

Für MCL2001 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Lymphom-spezifischen FACT-Lym-Fragebogens und des generischen Erhebungsinstruments EQ-5D-5L erfasst.

FACT-Lym-Fragebogen

Für den FACT-Lym-Fragebogen wurden sowohl die Daten zu Zyklus 9, als auch zu Zyklus 85 dargestellt. Die Daten für Zyklus 85 wurden aufgrund der geringen Studienteilnehmeranzahl jedoch nicht weiter ausgeführt.

Zum Zyklus 9 zeigte sich für alle Skalen des FACT-Lym-Fragebogens eine Verbesserung. Eine deutliche Verbesserung des Mittelwertes zeigte sich insbesondere bei der Lymphom-Subskala sowie bei dem *TOI Score* und den FACT-Lym Gesamtscore. Zudem wiesen 55,8 % der Patienten für die lymphomspezifische Subskala eine Verbesserung des Mittelwertes hinsichtlich der gemessenen Lebensqualität auf. Die mediane Zeit bis zu einer Verbesserung betrug 2,1 Monate, die Zeit bis zur Verschlechterung hingegen 9,3 Monate.

EQ-5D-5L

Auch für den EQ-5D-5L wurden die Daten für Zyklus 9 und Zyklus 85 dargestellt. Die Daten für Zyklus 85 wurden der Vollständigkeit halber aufgeführt, aufgrund der geringen Studienteilnehmeranzahl jedoch nicht weiter ausgeführt. Während keine Verschlechterung des Mittelwertes des *Utility Score* zu Zyklus 9 deutlich wurde, zeigte sich im Vergleich zur *Baseline* für die visuelle Analogskala eine Verbesserung der Lebensqualität.

Nebenwirkungen

PCYC-1104-CA

Bei allen Studienteilnehmern der PCYC-1104-CA Studie wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,1 %) beobachtet. Der Anteil jener Teilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC Grad 3/4 betrug 81,1 % in der gesamten Studienpopulation und bei 13,5 % der Studienteilnehmer wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet, welches zum Therapieabbruch geführt hat. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit Nebenwirkungen, welche innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, lag bei 16,2 %.

Unter den Studienteilnehmern der PCYC-1104-CA Studie mit unerwünschten Ereignissen CTC Grad 3/4 traten am häufigsten ($\geq 5\%$) Neutropenien (17,1 %), Thrombozytopenien (12,6 %), Anämien (10,8 %), Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (8,1 %), Bauchschmerzen (5,4 %), Vorhofflimmern (6,3 %) und Diarrhoe (5,4 %) auf. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (7,2 %) und Vorhofflimmern (6,3 %) mit einer Häufigkeit über 5 % berichtet.

Bei Beobachtung ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monatsintervallen über den Studienverlauf wird deutlich, dass die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse Diarrhoe, Infektionen und Blutungen im Verlauf der Zeit abnimmt. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen *jegliche Diarrhoe* auftrat, verringerte sich von 44 % in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn auf 29 % in den Monaten sieben bis 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 bis 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC Schweregrad 3 wurde nur im ersten halben Jahr bei 5 % der Studienteilnehmer sowie im Zeitraum von 19- 24 Monate nach Studienbeginn bei einem Studienteilnehmer (2 %) beobachtet.

Der Anteil an Studienteilnehmern der PCYC-1104-CA Studie, die an Infektionen erkrankten, verringerte sich stetig von 69 % im ersten Studienhalbjahr auf 54 % in den Monaten 19 - 24. Nach 24 Monaten und später erlitten nur noch 41 % der Teilnehmer eine Infektion. Insbesondere das Auftreten von Infektionen mit einem CTC Schweregrad von ≥ 3 und von Infektionen als *schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis* reduzierte sich deutlich im Studienverlauf. Erkrankten im ersten Halbjahr der Studie noch 18 % der Teilnehmer an einer Infektion mit einem CTC Schweregrad von ≥ 3 , verringerte sich der Anteil derer, die dieses unerwünschte Ereignis im zweiten Studienjahr erlitten auf 12 % sowie nach 24 Monaten und später auf 5 %. An einer Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erkrankten zu Studienbeginn 14 %. In den Monaten 7 - 12 trat eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* bei 13 %, in den Monaten 13 - 18 bei 8 % und in den Monaten 19 - 24 bei 12 % der Studienteilnehmer auf. Zwei Jahre nach Studienbeginn und später erlitt noch ein Studienteilnehmer (5 %) eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*.

Auch das unerwünschte Ereignis jegliche Blutung trat im ersten halben Jahr nach Studienbeginn der PCYC-1104-CA Studie häufiger auf als im weiteren Studienverlauf (41 % in den Monaten 1-6, 24 % in den Monaten 7 - 12, 33 % in den Monaten 13 - 18 und 34 % in den Monaten 19 - 24). Nach zwei Jahren und später traten Blutungen bei 23 % der Studienteilnehmer auf. Schwere Blutungen traten im gesamten Studienverlauf in einem ähnlichen Ausmaß auf. Hierbei schwankte der Anteil derer, die eine schwere Blutung erlitten zwischen 1 % im Zeitraum 7 - 12 Monate nach Studienbeginn und 9 % (zwei Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

Hinsichtlich des Sicherheitsprofils belief sich der Anteil an Patienten mit einem unerwünschtem Ereignis von Grad 3 auf 71,2 %, wohingegen der Anteil Patienten mit Grad 4 (27 %) und 5 (16,2 %) deutlich geringer war.

MCL2001

Bei 95,8 % der Studienteilnehmer zeigte sich in der MCL2001-Studie mindestens ein unerwünschtes und bei 49,2 % der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Zu den häufigsten, unerwünschten Ereignissen wurden Pneumonie und febrile Neutropenie gezählt. Bei 20 Studienteilnehmern (16,7 %) führte mindestens ein unerwünschtes Ereignis zum Therapieabbruch. Innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben 19,2 % der Studienteilnehmer. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 trat bei 72,5 % der Studienteilnehmer auf. Mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % trat bei der Studienpopulation Neutropenie (20,8 %), Thrombozytopenie (13,3 %), Anämie (6,7 %), febrile Neutropenie (5,0 %), Pneumonie (12,5 %) sowie Lungenversagen (5,0 %) und Vorhofflimmern (5,0 %) ein.

Hinsichtlich der Detaildarstellung der Verteilung der CTC-Grade 3 – 5, lässt sich für das Sicherheitsprofil erkennen, dass sich der Anteil der Patienten mit Grad 3 auf 65,8 % beläuft, während einem geringen Anteil an Patienten Grad 4 (29,2 %) und Grad 5 (7,5 %) erreichte.

Generell sind die durch Ibrutinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar.

Subgruppen

PCYC-1104

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechrates*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Bortezomib-Therapie, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, *simplified MIPI*, *Baseline ECOG PS*, fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline*, Tumormasse (*Bulky Disease*), blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, vorherige *High Intensity Therapy*, vorherige Lenalidomid-Therapie und Region dargestellt.

Es ergaben sich in der Subgruppenanalyse einige signifikante Ergebnisse. Da diese signifikanten Ergebnisse jedoch nur in einzelnen Endpunkten und nicht über alle Endpunkte gleichmäßig auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen generellen Einfluss auf die Effekte der Therapie hat. Bei den Subgruppenanalysen ist zu beachten, dass sich die Unterschiede bei den Effekten in den Subgruppen aufgrund der einarmigen Studie nicht im Vergleich zu einer anderen Therapie ergeben haben.

MCL2001

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechrates*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, *simplified MIPI*, *Baseline ECOG PS*, Extranodalbefall zur *Baseline*, vorherige Lenalidomid-Therapie, Histologie, Region, Tumormasse (*Bulky Disease*) und Krankheitsstadium, dargestellt.

Desweiteren bestätigen die Ergebnisse der randomisierten Phase III-Studie (MCL3001) die bereits vorliegenden Daten der Phase II-Studien (MCL2001 und PCYC-1104) in Bezug auf Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungsprofil und Gesamtüberleben.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ibrutinib stellt für Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom eine bedeutende Therapieoption dar. Im Vergleich zu der einzigen explizit für das rezidivierte und refraktäre MCL zugelassenen Therapie mit Temozolomid führte Ibrutinib zu einer zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht signifikanten Verlängerung der Lebenserwartung. Nach einem Jahr lebten noch **68 % der Patienten im Ibrutinib-Arm während es nur 61 % im Temozolomid-Arm** waren. Die Therapie mit Ibrutinib reduzierte gegenüber einer Therapie mit Temozolomid das Risiko zu versterben um 24 % und verlängerte das **mediane progressionsfreie Überleben** signifikant von **6,2 Monate auf 14,6 Monate**.

Diese Verlängerung der Lebenserwartung war mit einer **signifikant besseren Morbidität** der Ibrutinib-Patienten, gemessen anhand des **selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes**, der **Symptome**, der progressionsfreien Zeit, der **Gabe von Transfusionen** und der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie vergesellschaftet.

Diese signifikanten Ergebnisse in der Morbidität spiegeln sich auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. So führte eine Ibrutinib-Therapie zu einer **signifikant schnelleren Erholung und signifikant langsameren Verschlechterung der Lebensqualität** gemessen anhand des validierten krankheitsspezifischen FACT-Lym-Fragebogens.

Diese positiven Aspekte in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen im Einklang mit dem Auftreten von **Nebenwirkungen**, die im Ibrutinib-Arm nach Korrektur der Expositionszeit **signifikant seltener** auftraten.

Diese gegenüber Temozolomid als Vertreter der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV, insbesondere der Abschwächung schwerwiegender Symptome, der moderaten Verlängerung der Lebensdauer, der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung sowie der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen stellt einen *beträchtlichen* Zusatznutzen dar. Aufgrund der zugrundeliegenden Datenbasis, bestehend aus einer randomisiert kontrollierten Vergleichsstudie und zweier einarmiger Studien mit konsistenten Ergebnissen, liegt hier als Wahrscheinlichkeit für den **beträchtlichen Zusatznutzen ein Hinweis** vor.

Tabelle 4-2: Übersicht auf Endpunktebene für die Phase III-Studie MCL3001 (Gesamtpopulation).

Endpunkt ^a	Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus) / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität^b	
Gesamtüberleben (Monate)	Median (Monate): n. e. vs. 21,21 HR: 0,76 [0,53; 1,09], p = 0,132
Morbidität^b	
Progressionsfreies Überleben (Monate)	Median (Monate): 14,6 vs. 6,2 HR: 0,43 [0,32; 0,58], p = 0,0001
Gesamtansprechrates	Anteil Patienten: 71,9 % vs. 40,4 % OR: 3,98 [2,38; 6,65], p < 0,0001
Zeit bis zur nächsten Behandlung (Monate)	Median (Monate): n. e. vs. 11,6 HR: 0,37 [0,25; 0,53], p < 0,0001
<i>Hämatologisches Ansprechen</i>	
Transfusionen	Anteil Patienten: 17,3 % vs. 37,4 % OR: 0,35 [0,20; 0,61]; p = 0,0002
Wachstumsfaktoren	Anteil Patienten: 12,2 % vs. 24,5 % OR: 0,43 [0,23; 0,82]; p = 0,0096
<i>EQ-5D-5L</i>	
EQ-5D VAS	MMRM-Analysen (Hedges' g): MWD.: 7,83 [5,10; 10,55], p < 0,0001 (Hedges' g: 0,63 [0,38; 0,88])
Zeit bis zur Verbesserung VAS (MCID ≥ 7)	Anteil Patienten: 56,8 % vs. 39,0 % OR: 2,06 [1,28; 3,32], p = 0,003 Median: 9,1 vs. 39 Wochen HR: 1,52 [1,05; 2,19], p = 0,025
Zeit bis zur Verschlechterung VAS (MCID ≥ 7)	Anteil Patienten: 45,3 % vs. 55,3 % OR: 0,67 [0,42; 1,07], p = 0,095 Median: 48 vs. 9,1 Wochen HR: 0,47 [0,33; 0,68], p < 0,0001
EQ-5D Utility Score	MMRM-Analysen (Hedges' g): MWD.: 0,043 [0,02; 0,07], p < 0,001 (Hedges' g: 0,41 [0,17; 0,66])
Zeit bis zur Verbesserung Utility Score (MCID ≥ 7)	Anteil Patienten: 51,8 % vs. 37,6 % OR: 1,78 [1,11; 2,87]; p = 0,017 Median: 12 vs. 29 Wochen HR: 1,20 [0,82; 1,76]; p = 0,3418

Endpunkt^a	Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus) / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung <i>Utility Score</i> (MCID \geq 7)	Häufigkeit: 51,1 % vs. 56,0 % OR: 0,82 [0,51; 1,31]; p = 0,407 Median: 22 vs. 10 Wochen HR: 0,60 [0,42; 0,83]; p = 0,0027
Lebensqualität^b	
<i>FACT</i>	
Zeit bis zur Verbesserung (MCID \geq 5) - Lymphom-Subskala	Anteil Patienten: 61,9 % vs. 35,5 % OR: 2,95 [1,82; 4,80], p < 0,0001 Median: 6,3 vs. 57,3 Wochen HR: 2,19 [1,52; 3,14], p < 0,0001
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID \geq 5) - Lymphom-Subskala	Anteil Patienten: 26,6 % vs. 51,8 % OR: 0,34 [0,21; 0,56], p < 0,0001 Median: n.e. vs. 9,7 Wochen HR: 0,27 [0,18; 0,41], p < 0,0001
Zeit bis zur Verbesserung (MCID \geq 5) - <i>Trial Outcome Index</i>	Anteil Patienten: 62,6 % vs. 39,0 % OR: 2,62 [1,62; 4,24]; p < 0,0001 Median: 6,1 vs. 29 Wochen HR: 1,79 [1,26; 2,52]; p = 0,0010
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID \geq 5) - <i>Trial Outcome Index</i>	Anteil Patienten: 43,9 % vs. 64,5 % OR: 0,43 [0,27; 0,70]; p = 0,0006 Median: 39 vs. 6,1 Wochen HR: 0,37 [0,27; 0,52]; p < 0,0001
Zeit bis zur Verbesserung (MCID \geq 5) - <i>FACT-Lym Total Score</i>	Anteil Patienten: 65,5 % vs. 48,2 % OR: 2,04 [1,26; 3,29]; p = 0,0038 Median: 6,0 vs. 15 Wochen HR: 1,51 [1,10; 2,09]; p = 0,0111
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID \geq 5) - <i>FACT-Lym Total Score</i>	Anteil Patienten: 48,9 % vs. 65,2 % OR: 0,51 [0,32; 0,83]; p = 0,0060 Median: 19 vs. 6,1 Wochen HR: 0,45 [0,32; 0,62]; p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse^c	
jegliches UE	Anteil Patienten: 99,3 % vs. 99,3 % OR: 1,00 [0,06; 16,15], p = 1,00 Diff. EAIR: -288,68 [-349,66; -227,71], p < 0,0001 HR: 0,48 [0,36; 0,63], p < 0,0001
jegliches SUE	Anteil Patienten: 48,2 % vs. 57,6 % OR: 0,67 [0,43; 1,10], p = 0,1188 Diff. EAIR: -7,64 [-10,54; -4,73], p < 0,0001 HR: 0,53 [0,38; 0,74], p = 0,0002

Endpunkt ^a	Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus) / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten	Anteil Patienten: 12,9 % vs. 29,5 % OR: 0,36 [0,19; 0,66], p = 0,0010 Diff. EAIR: -3,92 [-5,47; -2,36], p < 0,0001 HR: 0,27 [0,15; 0,47], p < 0,0001
jegliches UE CTC-Grad 3/4	Anteil Patienten: 51,1 % vs. 75,5 % OR: 0,34 [0,20; 0,56], p < 0,0001 Diff. EAIR: k. A. HR: 0,28 [0,20; 0,39], p < 0,0001
SUE \geq CTC-Grad 3	Anteil Patienten: 82,9 % vs. 30,3 % OR: 0,87 [0,54; 1,39], p = 0,5483 Diff. EAIR: -5,47 [-7,99; -2,95]; p < 0,0001 HR: 0,61 [0,43; 0,86], p = 0,0052
UE, die zum Tod führten	Für diese Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für OR, Diff. EAIR und HR vor.
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen, intrakranielle Blutungen, weitere Malignome)	
<p>a: keine detaillierte Darstellung von Endpunkten, wenn für die gesamte Studienpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede identifiziert wurden.</p> <p>b: Ibrutinib n=139 vs. Temsirolimus n=141.</p> <p>c: Ibrutinib n=139 vs. Temsirolimus n=139.</p> <p>n. b.: nicht berichtet; n. e.: Median nicht erreicht; k. A.: keine Angabe; MWD: Mittelwert Differenz</p>	

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 von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Ziel dieses Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zu einer Therapie mit Tamsirolimus. Die zVT-Ableitung hinsichtlich Tamsirolimus als zu verwendende zweckmäßige Vergleichstherapie kann dem Modul 3B, Abschnitt 3.1.2 dieses Dossiers entnommen werden.

Patientenpopulation

Eingeschlossen werden erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Für die Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 wird im Dossier die Gesamtpopulation der jeweiligen Studie dargestellt. In der eingeschlossenen RCT (MCL3001) welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib gegenüber jener von Tamsirolimus (Torisel[®]) untersucht wird ebenfalls die Gesamtpopulation der Studienteilnehmer betrachtet.

Zusätzlich zur Datenanalyse der Gesamtpopulation wird die Datenauswertung für die Subgruppe der Patienten mit ≥ 3 Vortherapien betrachtet. Diese Subpopulation entspricht einerseits der Patientenpopulation der Temsirolimus-Zulassungsstudie. Andererseits empfehlen die Leitlinien für die frühe Rezidivsituation eine Wiederholung der Chemo-Immuntherapie und in späteren Therapielinien wird als zugelassene Therapieoption Temsirolimus gelistet.

Intervention

Als zu bewertendes Arzneimittel wird Ibrutinib (IMBRUVICA®) für alle Populationen in einer Dosis von 560 mg täglich gemäß der Fachinformation verwendet [1].

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms und der chronischen lymphatischen Leukämie nahm Janssen-Cilag am 05.11.2014 ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (2014-B-080/083) [4, 5]. In diesem Gespräch äußerte sich der G-BA dahingehend, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus‘ ist [4, 5]. Des Weiteren benennt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie, außerhalb der Zulassung und unter *Off-Label Use*, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab) [4].

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 Studien operationalisiert werden.

Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom dient als Grundlage die randomisierte kontrollierte Studie MCL3001 sowie die einarmigen Studien PCYC-1104-CA und MCL2001.

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 4-3: Übersicht der Kriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [1]
2 Intervention	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3 Vergleichstherapie	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie
4 Endpunkt(e)^a	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen nicht verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerFO
5 Studientyp^b	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	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar	klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7 Publikationstyp^c	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster	siehe Anforderungen der VerFO (Abschnitt 4.2.2)
<p>a: Operationalisierungen siehe Abschnitt 4.3 b: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; das Kriterium Studientyp entfällt ggf. c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE 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.

Ziel der systematischen bibliographischen Literaturrecherche war es, RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ibrutinib im Anwendungsgebiet zu identifizieren, die einen Vergleich von Ibrutinib zu einer den Empfehlungen des G-BA entsprechenden zVT erlauben.

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 [6]. 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](http://www.clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal](http://www.ictrp.org) (ICTRP) und [Klinische Prüfungen PharmNet.Bund](http://www.pharmnet-bund.de) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

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“.

Die Treffer wurden nach MS-Excel exportiert und dort weiterverarbeitet. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 12.11.2015. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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 4-3 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 4-90) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammen gestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3 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 *rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom* entsprechen und die in den Rubriken „*Interventions*“ und „*Title*“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit Ibrutinib 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 *rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom* schließen lassen. Die in der Rubrik „*Full Title*“ beschriebene Intervention musste auf Ibrutinib 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 *rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom* hindeuten. Abschließend musste die in den Kategorien „*Public Title*“ und „*Scientific Title*“ beschriebene Intervention auf Ibrutinib 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 *rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom* oder eine Teilindikation und die beschriebene Intervention *Ibrutinib* schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss 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 Studie

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 und im Registerbericht 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 und -Durchführung der Methodik -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 [7] 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 mindestens 80 %) dieselbe war und die Effekte dieser Studien mehrheitlich (mindestens 50 % Gesamtgewicht) statistisch signifikant waren.

Weitere Untersuchungen

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die einarmigen Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 ist methodologisch nicht möglich, da es sich hierbei 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 4-4: 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: [7]							

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)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 randomisierten kontrollierten Studie wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-F 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 Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 dargestellt.

Die Informationen der eingeschlossenen einarmigen Studien wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 [8] in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, 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 4-91, Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93 dargestellt.

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden Studienbericht, Protokoll und statistischer Analyseplan herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika:

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien PCYC-1104-CA, MCL2001 sowie MCL3001 werden die in Tabelle 4-5 dargestellten *Baseline*-Patientencharakteristika herangezogen.

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Patientencharakteristikum/Ausprägung	PCYC-1104	MCL2001	MCL3001
Alter (Jahre)	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich
Ethnizität	Asiatisch Afroamerikanisch Hawaiianisch/Pazifisch Weiß Andere	Weiß Afroamerikanisch Unbekannt	Asiatisch Weiß Andere
Herkunft	Lateinamerikanisch Nicht- Lateinamerikanisch	Lateinamerikanisch Nicht- Lateinamerikanisch Unbekannt	Lateinamerikanisch Nicht- Lateinamerikanisch Unbekannt
Vortherapien	< 3 ≥ 3	< 3 ≥ 3	1 oder 2 ≥ 3
MIPI	Low (0 - 3) Intermediate (4 - 5) High (6 - 11)	Low (0 - 3) Intermediate (4 - 5) High (6 - 11)	Low (0 - 3) Intermediate (4 - 5) High (6 - 11)
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)	< 5 cm ≥ 10 cm	< 5 cm ≥ 5 cm	< 5 cm ≥ 5 cm
ECOG PS	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Refraktäre Erkrankung	ja nein	k. A.	ja nein

Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse der folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)/ Einjahres-Überlebensrate

Morbidität/Symptomatik

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Ansprechen (Gesamtansprechen (ORR), Zeit bis zum Ansprechen, Ansprechdauer)
- Zeit bis zur nächsten Behandlung
- Selbsteingeschätzter Gesundheitszustand (EuroQual 5D VAS (EQ-5D) (Mittelwertdifferenz, Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung)
- Subjektive Zufriedenheit anhand der Mobilität, Selbstversorgung, alltäglichen Tätigkeiten, Schmerz und Angst (EQ-5D *Utility Score*) (Mittelwertdifferenz, Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung)
- Hämatologische Verbesserung (Transfusionsrate)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), gemessen anhand validierter Messinstrumente

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) (Mittelwertdifferenz, Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung)

Nebenwirkungen

- Unerwünschtes Ereignis (UE)
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
- UE der CTCAE-Grade 3/4
- UE des CTCAE-Grad 5
- SUE der CTCAE-Grade ≥ 3
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE, von besonderem Interesse

Aus Sicht von JANSSEN-CILAG stellen alle hier aufgeführten Zielgrößen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Patientenrelevanz sowie die Operationalisierung der hier aufgeführten Endpunkte im Anwendungsgebiet werden nachfolgend diskutiert und begründet.

Mortalität

Die Verlängerung des Überlebens sowie der Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sollte immer das Ziel einer Krebstherapie sein [9]. Die Verlängerung des OS stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar [10]. Neben der Symptomatik der Erkrankung, den unerwünschten Wirkungen der Therapie sowie der Lebensqualität ist OS ein vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [11].

Sowohl in der Studie MCL3001, als auch in den Studien MCL2001 und PCYC-1104-CA wurden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben erhoben. In der Studie PCYC-1104-CA wurde das Gesamtüberleben definiert als die Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Ähnlich wurde das Gesamtüberleben in der Studie MCL2001 definiert. Hier ist die Definition die Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, jedweder Ursache. In der Studie MCL3001 wurde der Endpunkt Gesamtüberleben als Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes definiert. Zuzüglich wurde in der Studie für die Mortalität der Endpunkt Einjahres-Überlebensrate erhoben, welcher denjenigen Anteil an Studienteilnehmern wiedergibt, die ein Jahr nach der Randomisierung noch am Leben waren.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ermöglicht damit eine direkte Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes.

Morbidität

Als Morbiditätsendpunkte werden das PFS, das Ansprechen, die Zeit bis zur nächsten Behandlung, der EQ-5D VAS und die Zeit bis zur Verbesserung des EuroQual 5D dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

In einer deutschen Studie hatten Krebspatienten am meisten Angst vor der Progression des Tumors [12]. Die EMA erkennt das PFS neben dem OS als einen akzeptablen, eigenständigen und patientenrelevanten primären Endpunkt an [13-15]. Studien mit PFS als Endpunkt haben den Vorteil, dass sie im Vergleich zu OS-Studien eine geringere Anzahl an Studienpatienten und eine kürzere Nachbeobachtungszeit benötigen [16]. Auch können PFS-Daten bereits früher erhoben werden als OS-Daten, da PFS das Tumorwachstum erfasst [16].

PFS ist der primäre klinische Endpunkt der Studie MCL3001. In der MCL3001 Studie wird PFS definiert als Zeit in Tagen von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder Krankheitsrückfall des kompletten Ansprechens (*Complete Response*, CR) oder bis zum Tod. Gemäß *World Health Organization* (WHO) ist die Krankheitsprogression eines von vier Kriterien, um die Veränderung eines Tumorleidens zu beschreiben [17].

In den eingeschlossenen Studien MCL2001 und PCYC-1104-CA wird das progressionsfreie Überleben definiert als die Zeitspanne vom Tag der Gabe der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes.

In der MCL3001 Studie wird das progressionsfreie Überleben definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Rückfall des kompletten Ansprechens oder bis zum Eintritt des Todes.

Eine Progression der Erkrankung oder ein Krankheitsrückfall nach komplettem Ansprechen wurde gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* definiert. In der MCL3001 Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch den Prüfarzt und ein zentrales und unabhängiges verblindetes Independent Review Committee (IRC) bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens wird das durch ein zentrales und unabhängiges *Independent Review Committee* (IRC) bestimmte PFS als das objektivere Maß herangezogen, da es das geringere Verzerrungspotential aufweist. Hier ist eine Verblindung der Endpunktbewerter gegeben. Auf die Patientenrelevanz und Validität des PFS hat dies keine Auswirkungen.

Eine Progression und ein Rezidiv sind gleichermaßen patientenrelevant. Der Unterschied der beiden Morbiditätskomponenten besteht darin, dass der Patient bei einem Rezidiv vorher in einer Remission war. Somit bildet das progressionsfreie Überleben die vom Patienten wahrnehmbare Verschlechterung seines Gesundheitszustandes in seiner vollen Reichweite objektiv und valide ab.

Ansprechen

Gesamtansprechen

Die Gesamtansprechrates ist ein Maß der Kontrolle des Tumorwachstums. Die ORR ist als Endpunkt dann aussagekräftig, wenn sie auf breit akzeptierten und einfach anzuwendenden Standardkriterien basiert [18]. In den Studien MCL2001, PCYC-1104-CA (primärer Endpunkt der Studien MCL2001 und PCYC-1104-CA) und MCL3001 wird die Gesamtansprechrates definiert als das komplette oder partielle Ansprechen (CR oder PR), welches anhand der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [2] beurteilt wird. Dieses validierte und in dieser Indikation etablierte Instrument bemisst anhand von klinischen Parametern wie Befall von Lymphknoten, Milz und Leber und dem Knochenmark das klinische Ansprechen der Zielerkrankung auf die zu untersuchende Intervention.

Da ein Fortschreiten der Erkrankung nach Abschluss einer Therapie von verbliebenen Tumorzellen ausgeht, ist es für den langfristigen Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung, die Anzahl verbleibender Tumorzellen auf ein Minimum zu reduzieren.

Entsprechend ist neben der Gesamtansprechrate, das Erreichen eines kompletten Ansprechens mit einer potentiellen Langzeitremission bei „fitten“ älteren Patienten Therapieziel, während bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand die Krankheitskontrolle im Vordergrund steht [19].

Damit sind das Ansprechen auf die Therapie und die Zeit ohne Krankheitsprogression wichtige klinische Endpunkte und Prognosefaktoren, da aus methodischer Sicht verzerrungsfrei Informationen zu der jeweiligen Intervention abgeleitet werden können und das Ausmaß des Ansprechens dabei wesentlich die Therapieentscheidung des Arztes beeinflusst. Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen oder eine Krankheitsprogression darüber hinaus eine spürbare Veränderung ihres Allgemeinzustandes oder ihrer Symptome. Eine komplette Remission (CR) verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt „Komplette Remission“ ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. So geht zum Beispiel das Ausmaß des Ansprechens mit einer Verkleinerung und die Krankheitsprogression mit einer Vergrößerung der Lymphknoten und damit für den Patienten mit einer verminderten oder vermehrten Krankheitslast einher. Insgesamt kann das Ausmaß des Ansprechens somit als patientenrelevant angesehen werden [20].

Das dargestellte Ansprechen basiert auf der Überprüfung durch ein zentrales und unabhängiges *Independent Review Committee* (IRC) deren Mitglieder bezüglich der Studienmedikation verblindet waren.

Dauer und Zeit bis zum Ansprechen

In den Studien MCL2001 und PCYC-1104-CA wurden die Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer, welche ebenfalls gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [2] festgelegt wird, erhoben. In der eingeschlossenen Studie MCL3001 werden die Ansprechdauer, die Zeit bis zum Ansprechen sowie die Ansprechdauer erhoben. Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-25 dargestellt.

Zeit bis zur nächsten Behandlung

Neben dem IRC-bestätigten PFS wurde in der eingeschlossenen Studie MCL3001 die Zeit bis zur nächsten Behandlung (TTNT) als sekundärer Endpunkt erfasst. Die TTNT ist definiert als die Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Tag des Beginns einer folgenden Anti-MCL Therapie.

Die Kriterien für die Initiierung einer nachfolgenden Therapie sind im Studienprotokoll definiert: Eine nachfolgende Anti-MCL-Therapie sollte nur bei einer Krankheitsprogression oder beim Rezidiv, dass anhand der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [2] beurteilt wurde und nach Bestätigung durch das IRC initiiert werden.

Die Wahl der nachfolgenden Anti-MCL-Therapie erfolgte dabei nach Entscheidung des behandelnden Arztes. Beginn, Ende und bestes Ansprechen auf die Therapie, sowie Progression wurden, wie präspezifiziert, im Dokumentationsbogen erfasst.

Neben der Krankheitsprogression und dem Rezidiv ist die Zeit bis zur nächsten MCL-Therapie klinisch relevant. Während das progressionsfreie Überleben die vom Patienten wahrnehmbare Verschlechterung seines Gesundheitszustandes in seiner vollen Reichweite objektiv und valide abbildet, ist die Notwendigkeit der Initiierung einer Folgetherapie die direkte objektive therapeutische Konsequenz des Scheiterns der Behandlung. Vor dem Hintergrund, dass nach jedem Rezidiv Remissionsqualität und PFS einer Folgetherapie weiter abnehmen und voran gegangene Nebenwirkungen und der aktuelle Allgemeinzustand des Patienten bei der Therapiewahl zu berücksichtigen sind, stehen in dieser Situation weiter eingeschränkte Optionen zur Verfügung [21, 22].

Dies stellt eine psychische Belastung für den Patienten dar. Pettengell et al. zeigen in ihrer Studie deutlich, dass die Lebensqualität der Patienten in Bezug auf das emotionale und physische Wohlbefinden im Rezidiv am geringsten ist [23]. Zudem ist eine Folgetherapie in der Regel mit weiteren Arztbesuchen und zusätzlichen, im Rahmen dieser Studie nicht erfassten, Nebenwirkungen verbunden, die spürbare Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden des Patienten haben können.

EQ-5D VAS

Um die Antworten der Patienten nicht zu beeinflussen, wurden alle Fragebögen von den Patienten vor dem Arztkontakt und bevor sie neue Informationen zu ihrem Krankheitsstatus erhielten, ausgefüllt [24]. So wurde insbesondere sichergestellt, dass der Patient nicht durch externe Faktoren, wie z. B. durch Kenntnis eines radiologischen Befunds, in seinen Angaben zur Lebensqualität beeinflusst wurde.

Die hierzu verwendeten Fragebögen werden in der Regel durch den Patienten selbst bewertet und geben somit einen Einblick in die Interpretation von beobachteten Effektivitätsparametern für das tägliche Leben und soziale Funktionen.

Der EQ-5D-5L wird als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt [25]. Somit ist der EQ-5D-5L ein verlässliches Messinstrument. Die EQ-5D VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [26].

Eine Veränderung des EQ-5D-Indexwertes, wie auch der VAS von 6 - 8 % (MW ~ 7 %), wird indikationsübergreifend als minimale klinisch relevante Veränderung betrachtet. In zwei Studien zur Validierung der MID für den EQ-5D-Fragebogen wurde die MID in ankerbasierten und verteilungsbasierten Verfahren beurteilt [27, 28]. In der Studie von Walter (2005) wurde auf Basis einer Sekundäranalyse von acht longitudinalen Studien mit elf verschiedenen Patientengruppen, u. a. COPD-Patienten, Patienten mit früher Rheumatoider Arthritis und Patienten mit Rückenschmerzen, eine mittlere MID von 0,074 (Spannweite - 0,011 - 0,140) für den EQ-5D berechnet. Hierbei wurden neben Patienten verschiedener Indikation auch Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen untersucht. Es wurde für die VAS und den *Utility Index Score* eine MID von acht bis zwölf berechnet. In der Studie MCL3001 wurden als MID sieben, acht und zwölf Punkte für die VAS zugrunde gelegt. Es ist darauf hinzuweisen, dass in beiden Studien die Berechnung bzw. Herleitung der MID nicht an CLL-Patienten gezeigt worden ist und somit eine Übertragung der klinischen Relevanzschwelle hinterfragt werden könnte. Aus diesem Grunde werden zusätzlich, wie von der FDA empfohlen, Verteilungskurven vorgelegt, die über den gesamten Bereich die *Response*-Kurven (Anteil Patienten mit *Response* im Bereich von -100 bis +100) beider Therapiearme anzeigen. So lässt sich beurteilen, in welchem Responsebereich die beiden Kurven separieren und somit signifikante Werte erwartet werden können [29, 30]. In der Vergangenheit wurde die VAS in der Rubrik Morbidität zur Beurteilung des Gesundheitszustandes berücksichtigt [31].

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

- MCL2001: Veränderung der VAS und des *Utility Index Scores* im Vergleich zur *Baseline*
- MCL3001: Veränderung der VAS und des *Utility Index Scores* im Vergleich zur *Baseline*, *Clinically Meaningful Change*: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 7 Punkte (Sensitivitätsanalysen: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 12 Punkte).

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

Hämatologische Verbesserung

In der Studie MCL3001 wird die Hämatologische Verbesserung durch die Anzahl der Transfusionen im Studienverlauf beurteilt. Dargestellt wird die Häufigkeit von Transfusionen sowie die Gabe von Wachstumsfaktoren, die im Rahmen des *Medical Resource Use* als sekundärer Endpunkt der Studie erhoben wurden. Zudem wird der Hämoglobinverlauf über die Zeit berichtet.

Die Patientenrelevanz einer Transfusionsunabhängigkeit bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ergibt sich insbesondere aus der Publikation von Szende et al. [32]. Bei der Quelle von Szende et al. [32] 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. Die Auswirkung medizinischer Behandlungen infolge behandlungsbedürftiger Anämien und Neutropenien auf den Patienten wurde im Rahmen einer Befragung an 15.758 Krebspatienten untersucht [33]. Nahezu 99 % der Patienten berichteten einen Einfluss der medizinischen Besuche auf zumindest eine Aktivität ihres täglichen Lebens. Am häufigsten wurden ein Einfluss auf die mit Freunden und Familie verbrachte Zeit (60 %) und ein Einfluss auf die Zeit für Hausarbeit (51 %) genannt.

Messinstrumente der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Symptomatik der Erkrankung sowie die HRQoL der Patienten können in klinischen Studien anhand von validierten Fragebögen zur Lebensqualität erfasst werden. Für die Erfassung der Symptomatik kamen in der MCL3001, MCL2001 und PCYC-1104 Studie die Fragebögen EORTC QLQ-C30, FACT-Lym sowie der Fragebogen EQ-5D der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zum Einsatz. Um die Antworten der Patienten nicht zu beeinflussen, wurden alle Fragebögen von den Patienten vor dem Arztkontakt und bevor sie neue Informationen zu ihrem Krankheitsstatus erhielten, ausgefüllt. So wurde insbesondere sichergestellt, dass der Patient nicht durch externe Faktoren, wie z. B. durch Kenntnis eines radiologischen Befunds, in seinen Angaben zur Lebensqualität beeinflusst wurde.

Die hierzu verwendeten Fragebögen werden in der Regel 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 Lebensqualität wurden in den Studien PCYC-1104-CA, MCL2001 sowie MCL3001 erhoben. Als die Lebensqualität operationalisierenden klinischen Effektparameter wurde die allgemeine Lebensqualität der Studie PCYC-1104 gemessen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und der Studien MCL2001 und MCL3001 anhand des FACT-Lym- und EQ-5D-5L-Fragebogens.

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität. EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf funktionale Skalen (physische, kognitive und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion), 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. Den Skalen wurden anhand des *EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals* Punkte zwischen 0 und 100 zugeteilt. Eine höhere Punktzahl entspricht einer besseren *Lebensqualität* in den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsskala bzw. schlechterer *Lebensqualität* in der Symptomskala [34, 35].

Validierung

In der zugrundeliegenden Validierungsstudie wurde für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet [36]. 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 [37]. Ein Wert von 1 stellt eine vollkommene Korrelation dar, 0, dass keine höhere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann und kleiner als 0 bis -1, dass eine geringere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann [36]. Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als *hoch* einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 [36]. Die *Test-Retest*-Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde in einer norwegischen Studie nachgewiesen [38].

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, der physischen, sozialen und kognitiven Funktionsfähigkeit, der Rollenfunktion, des emotionalen Befindens, der Müdigkeit, des Schmerzes, der Übelkeit und des Erbrechens, der Dyspnoe, der Insomnie, der Appetitlosigkeit, der Obstipation, der Diarrhoe und der finanziellen Belastung zum Zyklus 10 und Zyklus 22 (Studienende), im Vergleich zur *Baseline*.

FACT-Lym-Fragebogen

Der FACT-Lym-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Krebserkrankungen. Er umfasst zwei wesentliche Skalen, die FACT-G *General Functional Assessment*-Skala und die Lymphom-spezifische Subskala FACT-LymS. Die Lymphom-spezifische Subskala FACT-LymS besteht aus 15 Items, während die FACT-G General Functional spezifische Subskala FACT-LymS 27 Items umfasst, welche auf vier Domänen (physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und emotionales Wohlbefinden) aufgeteilt ist.

Validierung

Der FACT-Lym-Fragebogen ist ein validiertes, standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität. Als Schwellenwert für die Zeit bis zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die einen klinisch relevanten Effekt anzeigt (MCID) wurde eine Veränderung um mindestens fünf Punkte herangezogen. Diese MCID wird in verschiedenen Referenzen für den FACT-LymS aufgezeigt. So geben Hlubocky et al. (2013) die MID mit 3 - 5 Punkten an [39]. Carter et al. publizierten eine MID von 5,4 mit einem Range von 2,9 - 5,4. Vor diesem Hintergrund stellt eine MCID von fünf Punkten eine eher konservative Schätzung der Lymphom Symptome dar [40].

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Die Datenauswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik gemäß der Operationalisierung in Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.3.2. Zudem wurde die mittlere Differenz als Veränderung zur *Baseline* erfasst und die Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung/Verschlechterung bestimmt. Im Falle der Studie MCL2001 geschah dies für Zyklus 9 und Woche 85, für die Studie MCL3001 wurde die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung/Verschlechterung bestimmt und das Hedges' g für den gesamten Zeitverlauf dargestellt.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur Lebensqualität

Die Lebensqualität der Studien PCYC-1104-CA, MCL2001 und MCL3001 wird anhand der Instrumente FACT-Lym-Fragebogen, EORTC-QLQ C30 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten [41].

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 zur Verträglichkeit wurden nach den NCI CTCAE-Kriterien (PCYC-1104-CA: Version 4.0; MCL2001: Version 4.03; MCL3001: Version 4.03) und somit gemäß internationaler Standards erfasst und sind daher validiert.

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Tabelle 4-6: Endpunkte zu denen Ergebnisse darstellt werden (Nebenwirkungen)

Endpunkte	Studie		
	PCYC-1104-CA	MCL2001	MCL3001
Übersicht über UE	<ul style="list-style-type: none"> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE \geq CTC-Grad 3 • jegliches SUE \geq CTC-Grad 3 	<ul style="list-style-type: none"> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE \geq CTC-Grad 3 • jegliches SUE \geq CTC-Grad 3 	<ul style="list-style-type: none"> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE \geq CTC-Grad 3/4 • jegliches UE \geq CTC-Grad 5 • jegliches SUE \geq CTC-Grad 3
UE \geq CTC-Grad 3 und Häufigkeit \geq 5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie • Pneumonie • Thrombozytopenie • Anämie • Bauchschmerzen • Vorhofflimmern • Diarrhoe 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie • Pneumonie • Thrombozytopenie • Anämie • febrile Neutropenie • Lungenversagen • Vorhofflimmern 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie • Pneumonie • Thrombozytopenie • Anämie • Hypokalämie • Reduzierte Neutrophilanzahl • Fatigue • Reduzierte Plättchenanzahl • Hyperglycämie • Hypertriglyceridämie
SUE \geq CTC-Grad 3 und Häufigkeit \geq 5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Vorhofflimmern • Harnwegsinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • es wurden keine SUE mit einer Häufigkeit von \geq 5 % berichtet 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie
UE von besonderem Interesse	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung 	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung <ul style="list-style-type: none"> ◦ intrakranielle Blutung 	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung • andere maligne Erkrankungen

Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wurden für jede Behandlungsgruppe separat mittels *Preferred Term* (PCYC-1104-CA MedDRA Version 15.1, MCL2001 MedDRA Version 16.1, MCL3001 MedDRA Version 17.1) dargestellt.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zu 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 des Mantelzell-Lymphoms (MCL) 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.

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.

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

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.

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 des Studiendesigns und Studienaufbaus 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.

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 der eingeschlossenen Studie MCL3001 wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* sowie für den sekundären Endpunkt *Gesamtüberleben* durchgeführt (Tabelle 4-7).

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

In den primären Analysen der Studie MCL3001 wurde das *Progressionsfreie Überleben* als Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Krankheitsprogression oder Rückfalls vom kompletten Ansprechen oder Tod, je nach dem welches zuerst berichtet wird, von einem unabhängigen *Independent Review Committee (IRC)* erhoben. Dabei wurde weder die Auswertung der Prüfer, noch der Einfluss der nachfolgenden Therapien oder der Einfluss der Zeit der Krankheitserfassung berücksichtigt. Dementsprechend wurden hierzu wie in Tabelle 4-7 dargestellt, Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Auch für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierbei wurden die Zensierung bei *Cross-over* und die Auswertungen nach IPCW sowie RPSFT berücksichtigt.

Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten PFS, OS und Lebensqualität

Szenario	Primäre Analyse	Sensitivitätsanalyse
Studie MCL3001		
PFS		
Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Krankheitsprogression oder des Rückfalls vom kompletten Ansprechen oder Tod	Auswertung durch IRC	1) IRC definierte Zeit der Krankheitsprogression zum darauffolgenden Therapiebeginn 2) IRC definierte Zeit der Progression 3) Auswertung durch Prüfer
OS		
Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes	Keine Zensierung	1) Zensierung bei <i>Cross-over</i> 2) IPCW-Auswertung 3) RPSFT Auswertung
Einjahres-Überlebensrate		
Anteil an Studienteilnehmern, welche ein Jahr nach der Randomisierung noch am Leben war	Keine Zensierung	1) Zensierung bei <i>Cross-over</i>

Für die Studie PCYC-1104-CA und MCL2001 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.

Tabelle 4-8: Subgruppenanalysen der Studien PCYC-1104-CA, MCL2001 und MCL3001

Subgruppe	Studie PCYC-1104-CA	Studie MCL2001	Studie MCL3001
	Trennpunkte		
Alter	< 65 Jahre	< 65 Jahre	< 65 Jahre
	≥ 65 Jahre	≥ 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Geschlecht	männlich	männlich	männlich
	weiblich	weiblich	weiblich
Ethnizität	Kaukasier	Kaukasier	Kaukasier
	Nicht-Kaukasier	Nicht-Kaukasier	Nicht-Kaukasier
Geographische Region	USA	USA	Nicht-Europa
	Europa	Europa	Europa
ECOG <i>Performance</i> -Status	0	0	0
	1	1	1
	2	2	-
Anzahl an Vortherapien	< 3	< 3	1 oder 2-
	≥ 3	≥ 3	≥ 3
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)	< 5 cm	< 5 cm	< 5 cm
	≥ 10 cm	≥ 5 cm	≥ 5 cm
Kohorte	Bortezomib-naive	-	Bortezomib-naive
	vorherige Therapie mit Bortezomib	-	vorherige Therapie mit Bortezomib
<i>simplified</i> MIPI	geringes Risiko [0 - 3]	-	geringes Risiko [0 - 3]
	mittleres Risiko [4 - 5]	-	mittleres Risiko [4 - 5]
	hohes Risiko [6 - 11]	-	hohes Risiko [6 - 11]
	-	geringes Risiko [0 - 3]	-
<i>simplified</i> MIPI	-	mittleres Risiko [4 - 5]	-
	-	hohes Risiko [6 - 11]	-
	-	-	-
Fortgeschrittene Erkrankung zur <i>Baseline</i>	ja	-	-
	nein	-	-
Blasotide Form in der Krankheitsgeschichte	ja	ja	ja
	nein	nein	nein
Refraktäre Erkrankung	ja	-	ja
	nein	-	nein
vorherige High Intensity Therapy (Stammzellentransplantation, Hyper-CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie)	ja	-	-
	nein	-	-

Subgruppe	Studie PCYC-1104-CA	Studie MCL2001	Studie MCL3001
	Trennpunkte		
Vorherige Lenalidomid-Therapie	ja	ja	-
	nein	nein	-
Krankheitsstadium	-	I-III	I-III
	-	IV	IV
Extranodalbefall zur <i>Baseline</i>	-	ja	ja
	-	nein	nein

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP gewählt. Da es sich bei den Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 um jeweils einarmige Studien handelt und keine Kontrollgruppen vorhanden sind, ist es nicht möglich, eventuelle Effektmodifikatoren nachzuweisen. Es kann lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hat.

In der Studie MCL3001 wurden abhängig vom betrachteten Endpunkt entweder Cox Regressions Modelle mit Interaktionstermen oder Tests auf Homogenität der Effektmaße durchgeführt. Ein Niveau von $\alpha = 0,05$ der Tests wurde entsprechend der IQWiG Methoden 4.1 [7] 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.

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 Analysemethode 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. Lüthmann, 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 Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere 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.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCI-32765MCL3001	nein	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	a) Ibrutinib b) Temsirolimus

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

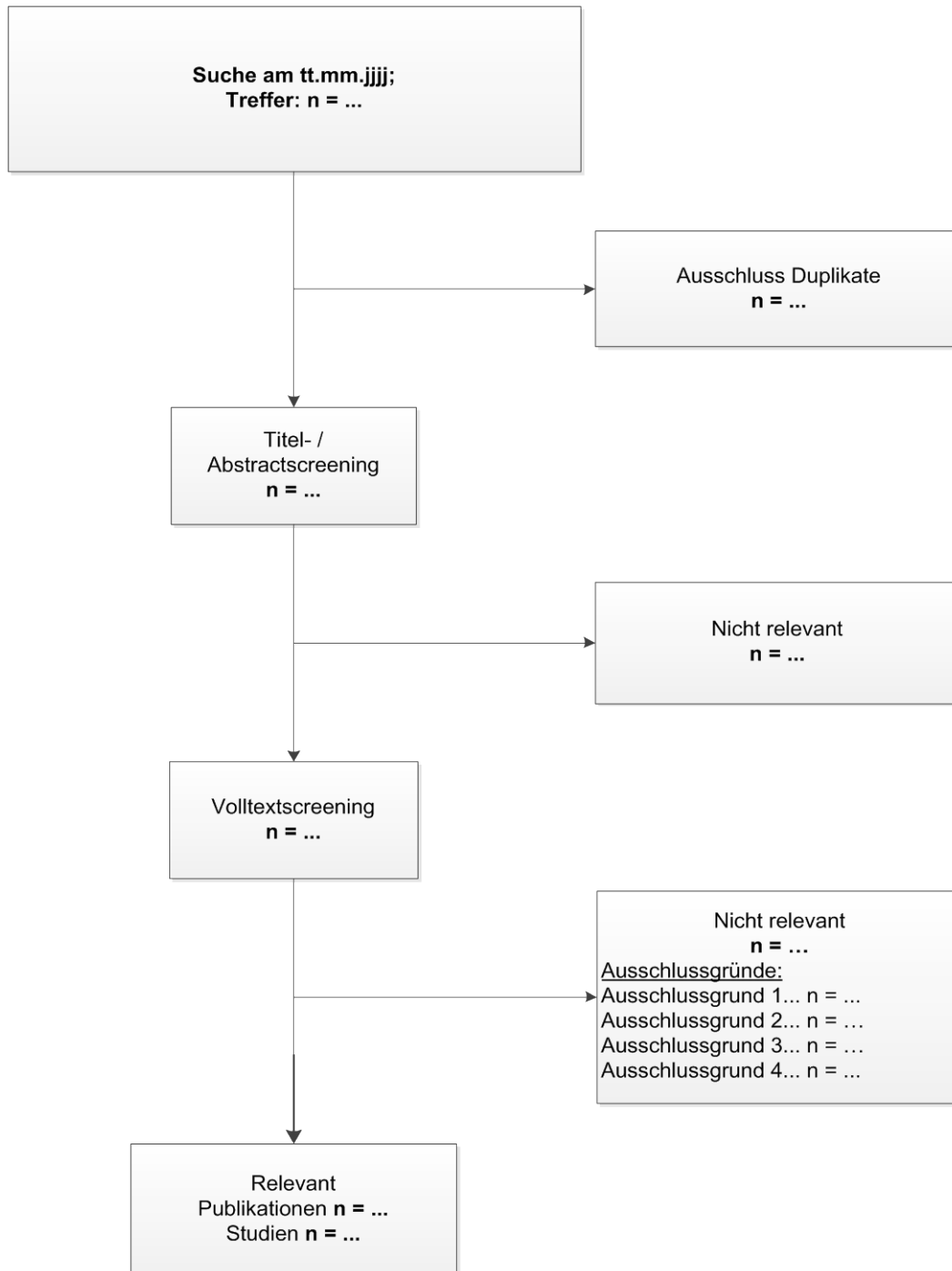


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

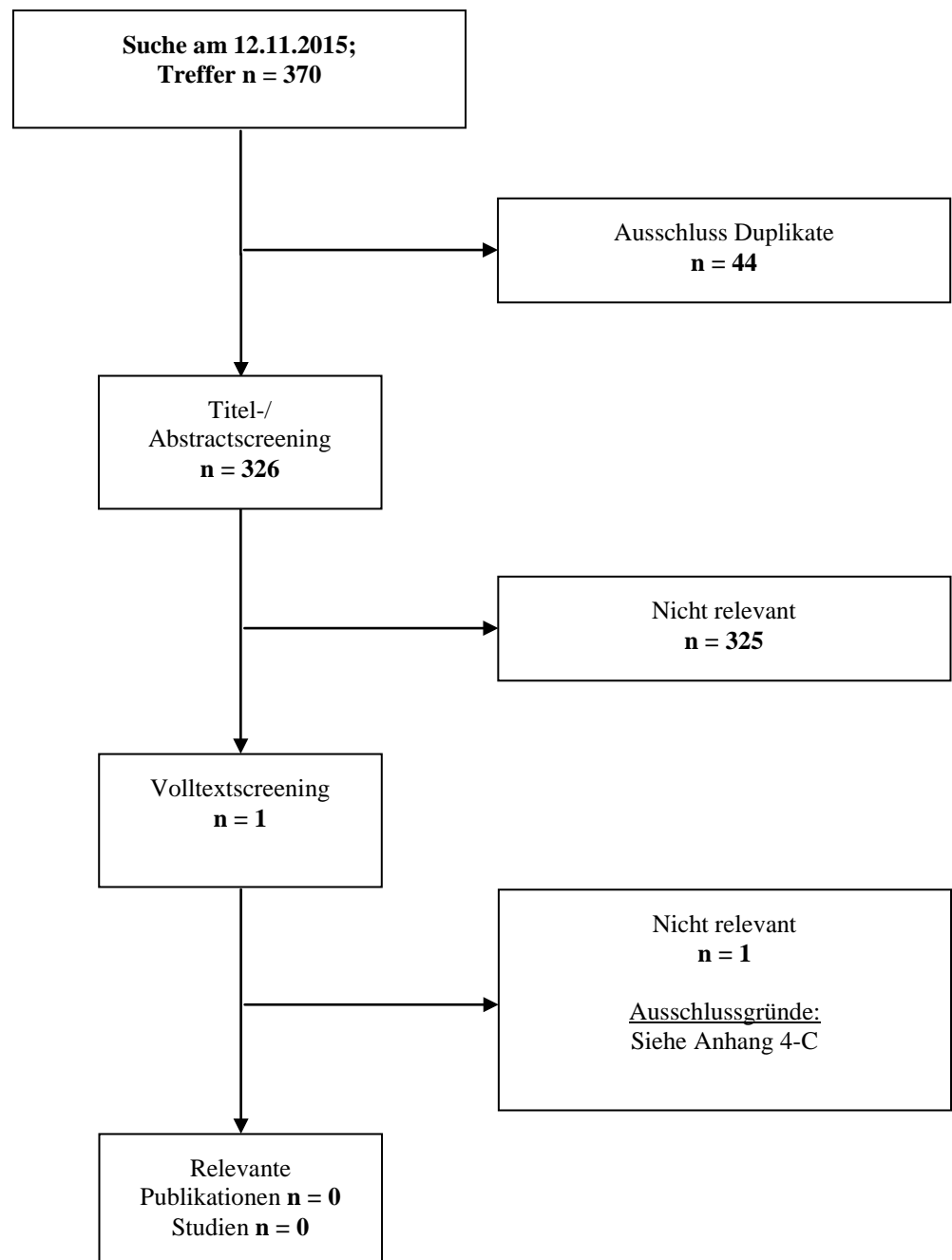


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-9) 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 4-11: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
PCI- 32765MCL3001	clinicaltrials.gov NCT01646021 [42] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2012-000601-74 [43] ICTRP EudraCT 2012-000601-74 [44]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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: 02.11.2015

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 4-12: 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)						
MCL 3001	nein	ja	nein	ja [24]	ja clinicaltrials.gov NCT01646021 [42] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2012-000601-74 [43] ICTRP EudraCT 2012-000601-74 [44]	ja [45, 46]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>ggf.: Gegebenenfalls</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MCL3001	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiertem MCL, die mind. eine Rituximab-basierte Vortherapie erhalten haben, ECOG PS 0 oder 1, mind. ein messbarer Lymph- knotenbefall nach <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [2]	Ibrutinib (n = 139) Temsirolimus (n = 141)	<i>Screening</i> -Phase, Behandlungsphase, <i>Follow up</i> -Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten)	Studienzentren in 21 Ländern in Europa (78), Südkorea (5), Brasilien (4), Kanada (3), Taiwan (3), Kolumbien (2), Mexiko (2) 12/2012-04/2015 <i>Cut-off</i> der Daten: 22.04.2015	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben, sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Zeit bis zur nächsten Behandlung, EQ-5D- 5L, FACT-Lym (Zeit bis zur Verbesserung), Nebenwirkungen

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

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MCL3001	Ibrutinib (p. o.): 560 mg qd (4 Kapseln à 140 mg)	Temsirolimus (i. v.) über 30-60 min.: <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1: 175 mg an Tag 1, 8 und 15 • Ab Woche 2: 75 mg an Tag 1, 8 und 15 	<p><i>Screening-Phase</i> ≤ 30 Tage vor der ersten Gabe des Studienmedikaments</p> <p><i>Follow-up:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

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

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Herkunft t n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Rai-Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Vereinfachter MCL International Prognostic Index	Tumor-Masse (Bulky Disease) ^a n (%)	Anzahl der Vortherapien n (%)	Refraktäre Erkrankung ^b n (%)
MCL 3001 Ibrutinib	139	67 (39-84)	39/100 (28,1/71,9)	latein-amerikanisch: 7 (5,0) nicht latein-amerikanisch: 127 (91,4) unbekannt/nicht berichtet: 5 (3,6)	asiatisch: 16 (11,5) kaukasisch: 115 (82,7) andere: 3 (2,2) unbekannt/nicht berichtet: 5 (3,6)	Median: 38,9 Spanne: 4,2-298,7	blastoid: 16 (11,5) diffus: 56 (40,3) nodular: 38 (27,3) andere: 9 (6,5) unbekannt: 20 (14,4)	0: 0 I: 3 (2,2) II: 7 (5,0) III: 17 (12,2) IV: 112 (80,6)	0: 67 (48,2) 1: 71 (51,1) 2: 2 (0,7)	niedriges Risiko (1-3): 44 (37,7) Intermediäres Risiko (4-5): 65 (46,8) hohes Risiko (6-11): 30 (21,6)	< 5 cm: 64 (46,4) ≥ 5 cm: 74 (53,6) ≥ 10 cm: 22 (15,9)	1-2: 95 (68,3) 3-5: 41 (29,5) > 5: 3 (2,2)	36 (25,9)

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Herkunft t n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Rai-Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Verein-fachter MCL International Prognostic Index	Tumor-Masse (Bulky Disease) ^a n (%)	Anzahl der Vortherapien n (%)	Refraktäre Erkrankung ^b n (%)
MCL 3001 Temsilolimus	141	68 (34-88)	33/108 (23,4/76,6)	latein-amerikanisch: 11 (7,8) nicht latein-amerikanisch: 127 (90,1) unbekannt/nicht berichtet: 3 (2,1)	asiatisch: 5 (3,5) kaukasisch: 129 (91,5) andere: 4 (2,8) unbekannt/nicht berichtet: 3 (2,1)	Median: 46,23 Spanne: 2,7-159,8	blastoid: 17 (12,1) diffus: 61 (43,3) nodular: 40 (28,4) andere: 9 (6,5) unbekannt: 18 (12,8)	0: 0 I: 2 (1,4) II: 5 (3,5) III: 14 (9,9) IV: 120 (85,1)	0: 67 (47,5) 1: 72 (51,1) 2: 2 (1,4)	niedriges Risiko (1-3): 42 (29,8) intermediäres Risiko (4-5): 69 (48,9) hohes Risiko (6-11): 30 (21,3)	< 5 cm: 66 (46,8) ≥ 5 cm: 75 (53,2) ≥ 10 cm: 26 (18,4)	1-2: 93 (66) 3-5: 45 (31,9) > 5: 3 (2,1)	47 (33,3)
<p>a: basierend auf den längsten Durchmesser b: definiert als das Fehlen mindestens eines partiellen Ansprechens auf die letzte Therapie vor Studienbeginn</p>													

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.

MCL3001

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

Patientenpopulation: Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die mindestens eine vorherige Rituximab-beinhalten Chemotherapie erhalten haben, einen dokumentierten Rückfall oder Krankheitsprogression hatten, einen *ECOG Performance*-Status von 0 oder 1 und mindestens ein messbares Areal der Erkrankung (Lymphknotenbefall) nach den *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* aufwiesen [2].

Intervention: Studienteilnehmer des Behandlungsarms A erhielten 560 mg Ibrutinib oral einmal täglich, durchgehend innerhalb eines 21-Tages-Zyklus.

Vergleichstherapie: Studienteilnehmer des Behandlungsarms B erhielten Temozolomid als intravenöse Infusion über 30 - 60 min. An Tag 1, 8 und 15 des Zyklus 1 erhielten die Studienteilnehmer 175 mg Temozolomid. Ab Zyklus 2 erhielten die Studienteilnehmer an Tag 1, 8 und 15 jeweils 75 mg Temozolomid. Ein Zyklus betrug 21 Tage:

Dauer der Studie: Studienteilnehmer erhielten eine unverblindete Behandlung mit Ibrutinib und Temozolomid bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, je nach dem was zuerst auftrat.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum 22.04.2015 erhoben wurden.

Endpunkte: Primärer Endpunkt dieser Studie war das PFS, welches durch ein IRC bestimmt wurde. Als sekundäre Endpunkte wurde das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen, der Anteil an Patienten, der ein Jahr nach der Randomisierung am Leben war, die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zur nächsten Behandlung, die Zeit bis zum Ansprechen, die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L und FACT-Lym sowie die Nebenwirkungen erhoben. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren (n = 97) in 21 Ländern durchgeführt (21 Länder in Europa (78), Südkorea (5), Brasilien (4), Kanada (3), Taiwan (3), Kolumbien (2), Mexiko (2)). 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 4-16: 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			
MCL3001	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MCL3001 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 Prüfärzte 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 MCL3001 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.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mor- talität	Morbidität					Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität	Neben- wirkungen
		Progres- sions- freies Über- leben	An- sprechen	Zeit bis zur nächsten Behand- lung	EQ-5D- 5L	Hämato- logische Verbes- serung		
MCL 3001	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 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MCL3001	<p><u>Gesamtüberleben</u>: Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes. Wenn der Studienteilnehmer am Leben ist oder der Gesundheitszustand unbekannt ist, wird der Tag zensiert, an dem der Studienteilnehmer noch bekannt am Leben war.</p> <p><u>Einjahres-Überlebensrate</u>: Anteil an Studienteilnehmern, welcher ein Jahr nach der Randomisierung noch am Leben war.</p>

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
MCL3001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Todeseintritt ist ein objektives Kriterium, welches frei von Subjektivität beurteilt werden kann und keiner Verblindung bedarf. Dementsprechend erfolgte die Erhebung des Gesamtüberlebens unverblindet, wodurch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben nicht beeinflusst wird. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wechselten 32 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe (23 %) in den Ibrutinib-Arm (23 Patienten im Rahmen des *Cross-overs* und weitere neun Patienten erhielten Ibrutinib als nachfolgende MCL-Therapie). Durch Anwendung des ITT-Prinzips als konservative Auswertung der Daten bleibt das Verzerrungspotenzial des Endpunktes unbeeinflusst. Es wurden keine weiteren, verzerrenden Effekte ermittelt, so dass das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig angesehen werden kann und mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert ist.

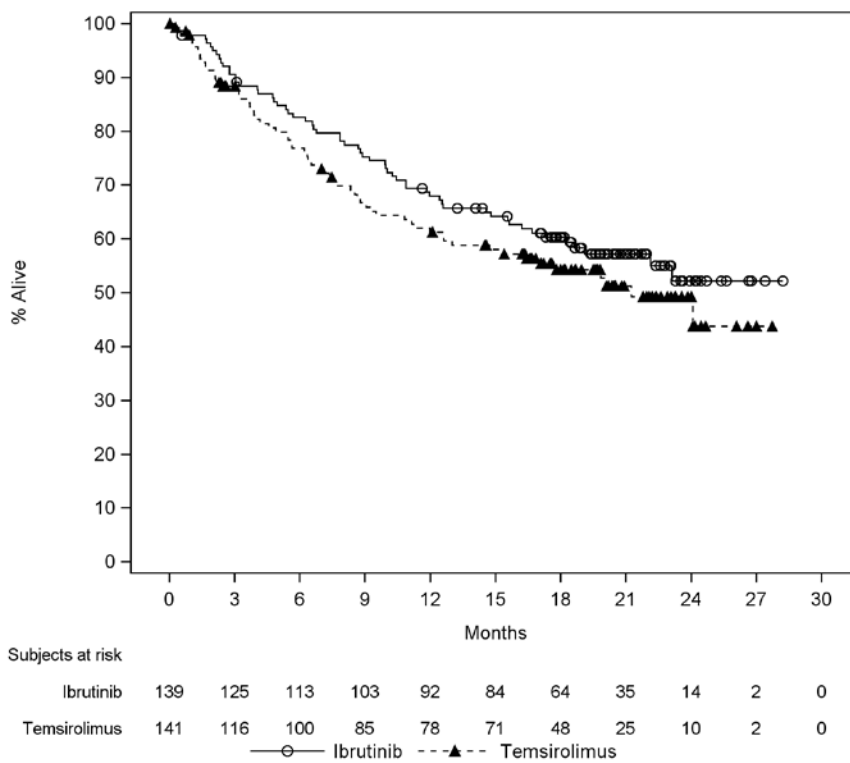
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Verstorben/ Zensiert n(%)	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a	
MCL3001					
Gesamtpopulation, Hauptanalyse^b					
Ibrutinib	139	59 (42,4 %)/ 80 (57,6 %)	n. e.	0,76 (0,53; 1,09); 0,1324	
Temsirolimus	141	63 (44,7 %)/ 78 (55,3 %)	21,3		
Gesamtpopulation, Sensitivitätsanalysen^c					
1)	Ibrutinib	139	59 (42,4 %)/ 80 (57,6 %)	n. e.	0,76 (0,53; 1,10); 0,1435
	Temsirolimus	141	59 (41,8 %)/ 82 (58,2 %)	24,1	
2)	Ibrutinib	139	59 (42,4 %)/ 80 (57,6 %)	n. b.	0,78 (0,54; 1,13); 0,1925
	Temsirolimus	141	63 (44,7 %)/ 78 (55,3 %)	n. b.	
3)	Ibrutinib	139	59 (42,4 %)/ 80 (57,6 %)	n. b.	0,74 (0,50; 1,09)
	Temsirolimus	141	63 (44,7 %)/ 78 (55,3 %)	n. b.	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien, Hauptanalyse^b					
Ibrutinib	54	30 (55,6)/ 24 (44,4)	18,590	0,724 (0,440; 1,192) 0,2042	
Temsirolimus	56	34 (60,71)/ 22 (39,29)	12,590		
<p>a: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-rank Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>b: Auswertung durch IRC</p> <p>c: 1) Zensierung von Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms bei <i>Cross-over</i> in den Ibrutinib-Arm oder von Studienteilnehmern welche Ibrutinib als Folgetherapie erhalten haben. Zensierung am Tag der ersten Dosis von Ibrutinib als Folgetherapie; 2) <i>Cross-over</i>-Korrektur anhand IPCW-Analyse; 3) <i>Cross-over</i>-Korrektur anhand RPSFT-Analyse, Berechnung des Konfidenzintervalls mittels Bootstrap-Methode</p> <p>Quelle: [47, 24]</p>					

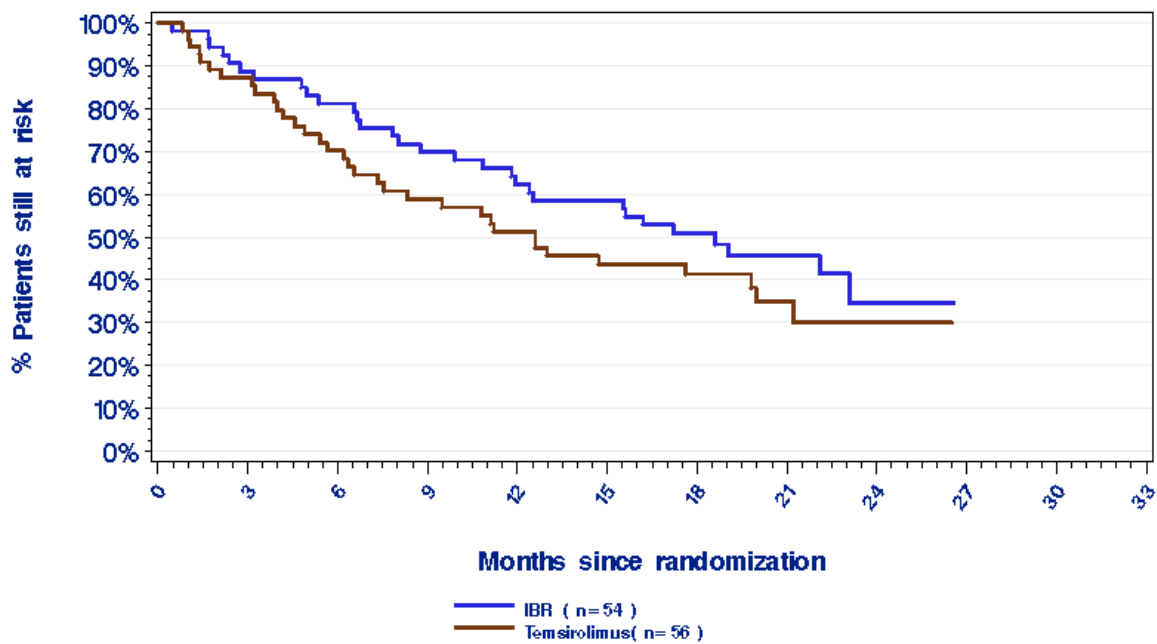
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Einjahres-Überlebensrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Einjahres-Überlebensrate (%); (95 %-KI) ^a
MCL3001		
Gesamtpopulation, Hauptanalyse^b		
Ibrutinib	139	68 (0,59; 0,75)
Temsirolimus	141	61 (0,52; 0,69)
Gesamtpopulation, Sensitivitätsanalyse^c		
Ibrutinib	139	68 (0,59; 0,75)
Temsirolimus	141	62 (0,53; 0,69)
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien, Hauptanalyse^b		
Ibrutinib	54	62,3 (47,9; 73,8)
Temsirolimus	56	51,2 (37,1; 63,7)
<p>a: Überlebensrate und 95% Konfidenzintervall basierende auf der Kaplan-Meier Methode. b: Auswertung durch IRC. c: Zensierung von Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms bei <i>Cross-over</i> in den Ibrutinib-Arm oder von Studienteilnehmern welche Ibrutinib als Folgetherapie erhalten haben. Zensierung am Tag der ersten Dosis von Ibrutinib als Folgetherapie. Quelle: [47, 24]</p>		



Quelle: [24]

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Tamsirolimus, Gesamtpopulation



Quelle: [47]

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Tamsirolimus, Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Gesamtpopulation

Hinsichtlich der Intervention mit Ibrutinib zeigte sich ein Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens [HR (95 %-KI): 0,76 (0,53; 1,09), $p = 0,1324$]. Für den Ibrutinib-Arm wurde das mediane Überleben nicht erreicht. Für den Temsirolimus-Arm betrug das mediane Überleben 21,3 Monate.

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. Im Studienprotokoll wurde ein *Cross-over* von Studienteilnehmern aus dem Temsirolimus-Arm in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Insgesamt wechselten 32 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe (23 %) in den Ibrutinib-Arm (23 Patienten im Rahmen des *Cross-overs* und weitere neun Patienten erhielten Ibrutinib als nachfolgende MCL-Therapie), so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus allein aus diesem Grund unterschätzt wird.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zur Korrektur des *Cross-over* bestätigten den Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter einer Ibrutinib-Therapie. Die Zensierung der Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms bei einem Wechsel in den Ibrutinib-Arm oder von Studienteilnehmern welche Ibrutinib als Folgetherapie erhalten haben, unterstreicht die Ergebnisse zur Hauptanalyse [HR (95 %-KI): 0,76 (0,53; 1,10), $p = 0,1435$] ebenso wie die *Cross-over*-Korrektur anhand einer IPCW-Analyse [HR (95 %-KI): 0,78 (0,54; 1,13), $p = 0,1925$] und die Ergebnisauswertung gemäß *Cross-over*-Korrektur durch RPSFT-Analyse [HR (95 %-KI): 0,74 (0,50; 1,09)].

Nach zwölf Monaten betrug die Einjahres-Überlebensrate für die Intervention mit Ibrutinib 68 % (95 %-KI: 0,59; 0,75) und für die Behandlung mit Temsirolimus 61 % (95 %-KI: 0,52; 0,69). Auch die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, bei welcher Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms bei Wechsel in den Ibrutinib-Arm oder bei Gabe von Ibrutinib als Folgetherapie zensiert wurden, bestätigt die vorherige Einjahres-Überlebensrate mit 68 % (95 %-KI: 0,59; 0,75) im Ibrutinib-Arm und 62 % im Temsirolimus-Arm (95 %-KI: 0,53; 0,69).

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Hinsichtlich einer therapeutisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei der Subpopulation konnte zwischen den Behandlungsarmen zwar ein Hinweis auf einen Vorteil der Ibrutinib-Behandlung, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden [HR (95 %-KI): 0,724 (0,440; 1,192), $p = 0,2042$]. Für den Ibrutinib-Arm betrug das mediane Überleben 18,59 Monate, für den Temsirolimus-Arm betrug das mediane Überleben hingegen 12,59 Monate.

Nach zwölf Monaten betrug die Einjahres-Überlebensrate 62,3 % [95 %-KI: 47,9; 73,8] im Ibrutinib-Arm und 51,2 % [95 %-KI: 37,1; 63,7] im Temsirolimus-Arm.

Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

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.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

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 4-22: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
MCL3001	<u>Progressionsfreies Überleben</u> : Dauer in Tagen vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Krankheitsprogression oder des Rückfalls vom kompletten Ansprechen oder Tod, je nach dem welches zuerst auftritt. Studienteilnehmer, die keine Krankheitsprogression haben und am Leben sind sowie Studienteilnehmer mit unbekannter Krankheitsprogression oder unbekanntem Gesundheitszustand zum Datum des klinischen <i>Cut-off</i> , werden am Tag der letzten adäquaten Krankheitserfassung zensiert.

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCL3001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MCL3001 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Die erhobenen Daten des Endpunktes *progressionsfreies Überleben* wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee weitergeleitet. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da der Patientenfluss nachvollziehbar ist und transparent dargestellt wurde, ist ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar. Des Weiteren ist das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig anzusehen, da keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert wurden.

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 4-24: 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
MCL3001			
Gesamtpopulation, Hauptanalyse^b			
Ibrutinib	139	14,6 (10,4; n. e.)	0,43 (0,32; 0,58); < 0,0001
Temsirolimus	141	6,2 (4,2; 7,9)	
Gesamtpopulation, Sensitivitätsanalyse^c			
1)	Ibrutinib	139	0,40 (0,30; 0,54); < 0,0001
	Temsirolimus	141	
2)	Ibrutinib	139	0,42 (0,30; 0,57); < 0,0001
	Temsirolimus	141	
3)	Ibrutinib	139	0,43 (0,32; 0,58); < 0,0001
	Temsirolimus	141	

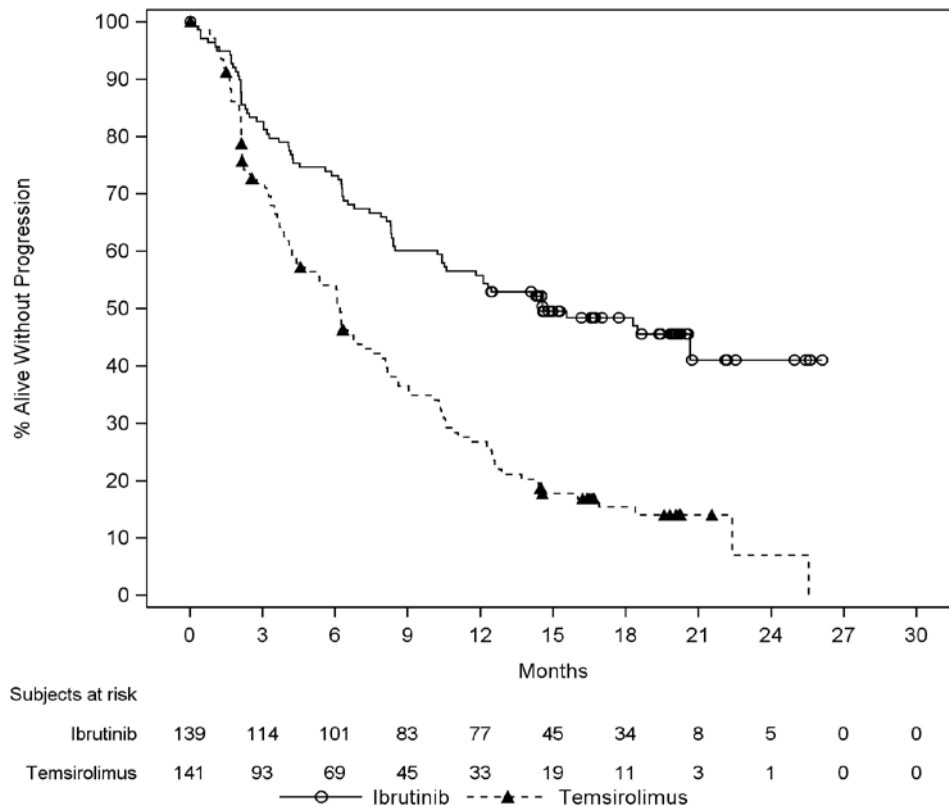
Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien, Hauptanalyse^b			
Ibrutinib	54	10,492 (6,295; 14,557)	0,500 (0,322; 0,776); 0,0016
Temsirolimus	56	4,426 (3,082; 6,918)	

a: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines stratifizierten *Cox-Proportional-Hazard Model* mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-rank Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren.

b: Auswertung durch IRC.

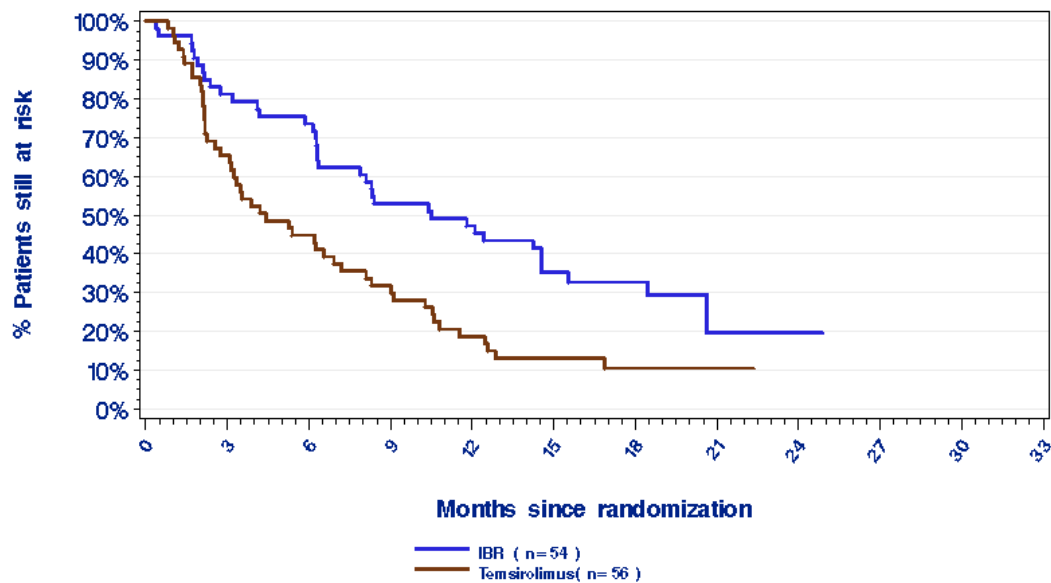
c: 1) IRC-definierter Zeitpunkt des Beginns einer Folgetherapie als PFS-Ereignis, 2) Studienteilnehmer werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitserhebung (IRC-Auswertung) vor Beginn einer Folgetherapie zensiert, 3) Auswertung durch Prüfärzte

Quelle: [47, 24]



Quelle: [24]

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Temsirolimus



Quelle: [47]

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Temozolomid, Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Gesamtpopulation

Hinsichtlich des primären Endpunktes *progressionsfreies Überleben* zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber Temozolomid [HR (95 %-KI): 0,43 (0,32; 0,58); $p < 0,0001$]. Das Risiko für das Eintreten einer Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zu Temozolomid war um 57 % reduziert. Der Median des *progressionsfreien Überlebens* wurde für die Ibrutinib-Population nach 14,6 Monaten erreicht, wohingegen das mediane *progressionsfreie Überleben* bei der Temozolomid-Population nach 6,2 Monaten erreicht wurde.

Die Ergebnisse der Hauptanalysen wurden durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt. Die IRC-Erhebung, welche den Beginn einer nachfolgenden Therapie als PFS-Ereignis wertet [HR (95 % KI): 0,40 (0,30; 0,54); $p < 0,0001$] und die vom IRC durchgeführte Auswertung bei welcher die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der letzten Krankheitserhebung ohne progressive Erkrankung (*Progressive Disease (PD)*) vor einer Folgetherapie zensiert werden [HR (95 %-KI): 0,42 (0,30; 0,57); $p < 0,0001$] unterstreichen die Ergebnisse der Hauptanalyse ebenso wie die separate Auswertung eines nicht verblindeten Prüfarztes [HR (95 %-KI): 0,43 (0,32; 0,58); $p < 0,0001$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Auch für die Subpopulation zeigt sich hinsichtlich des primären Endpunktes *progressionsfreies Überleben* eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus [HR (95 %-KI): 0,50 (0,322; 0,776); $p = 0,0016$]. Hier war das Risiko für das Eintreten einer Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zu Temsirolimus um 55 % reduziert. Für die Ibrutinib-Subpopulation wurde der Median des *progressionsfreien Überlebens* nach 10,49 Monaten erreicht, für die Temsirolimus-Population wurde hingegen das mediane *progressionsfreie Überleben* nach 4,43 Monaten erreicht.

Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

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.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

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 4-25: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
MCL3001	<p><u>Gesamtansprechrates (ORR)</u>: Anteil an Studienteilnehmern, welche ein komplettes Ansprechen (<i>complete response</i>, CR) oder ein partielles Ansprechen (<i>partial response</i>, PR) erreichten. Beurteilung gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [2]:</p> <p>CR: <u>Lymphknoten:</u> a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; Masse jeglicher Größe zugelassen, solange PET-negativ b) FDG-avid oder PET-negativ variierend, Rückbildung zur normalen Größe über CT</p> <p><u>Milz, Leber:</u> nicht ertastbar, keine Knoten mehr</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Knochenmark:</u> nach wiederholter Biopsie keine Infiltration mehr; wenn nicht ermittelbar über Morphologie, dann negative Immunhistochemie</p> <p>PR: <u>Lymphknoten:</u> Rückgang der Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser (SPD) der sechs am stärksten vergrößerten Lymphknoten um $\geq 50\%$</p> <p>a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; ≥ 1 PET-positiv von vorher betroffenen Regionen</p> <p>b) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Rückbildung über CT</p> <p><u>Milz, Leber:</u> Rückgang der Knoten um $\geq 50\%$ des SPD, keine Größenzunahme</p> <p><u>Knochenmark:</u> keine Berücksichtigung wenn positiv vor der Behandlung; Spezifikation des Zelltypen</p> <p>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</p> <p>b) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Keine Veränderungen in der Größe vorheriger Läsionen über CT</p> <p><u>Ansprechdauer:</u> Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (oder einem Rückfall der Studienteilnehmern welche ein CR während der Studie erfahren haben) oder bis zum Eintritt des Todes. Studienteilnehmer, die keine PD aufwiesen und am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitserfassung zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen:</u> Studienteilnehmer mit CR/PR. Definiert als die Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag der ersten Dokumentation eines Ansprechens.</p>

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

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

Tabelle 4-26: 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
MCL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Morbiditätsparameter *Gesamtansprechrates*, *Ansprechdauer* und *Zeit bis zum Ansprechen* wird zusammenfassend beschrieben, da die Bewertung dieser Response-Endpunkte auf Basis der gleichen Erhebungskriterien erfolgt und somit keine Unterschiede in der Bewertung zu beobachten sind.

Die Studie MCL3001 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Die Daten der Morbiditätsparameter *Gesamtansprechrates*, *Ansprechdauer* und *Zeit bis zum Ansprechen* wurden jeweils durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Ein Abgleich des Studienprotokoll, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da der Patientenfluss nachvollziehbar ist und transparent dargestellt wurde, ist ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar. Des Weiteren ist das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig anzusehen, da keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert wurden.

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.

Gesamtansprechrates

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

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Gesamtansprechen n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^b	RD (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001					
Gesamtpopulation, Hauptanalyse - Gesamtansprechrates (CR oder PR)^c					
Ibrutinib	139	100 (71,9)	3,98 (2,38; 6,65) < 0,0001	1,780 (1,420; 2,230) < 0,0001	0,3152 (0,2050; 0,4254) < 0,0001
Temsirolimus	141	57 (40,4)			
Gesamtpopulation, Sensitivitätsanalyse - Gesamtansprechrates (CR oder PR)^d					
Ibrutinib	139	107 (77,0)	4,38 (2,53; 7,57) < 0,0001	1,670 (1,367; 2,040) < 0,0001	0,3088 (0,2008; 0,4168) < 0,0001
Temsirolimus	141	65 (46,1)			

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Gesamtansprechen n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^b	RD (95 %-KI); p-Wert ^b
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien, Hauptanalyse - Gesamtansprechrate (CR oder PR)^c					
Ibrutinib	54	39 (72,2)	5,05 (2,23; 11,45)	2,129 (1,425; 3,179)	0,3829 (0,2107; 0,5551)
Temsirolimus	56	19 (33,9)	0,0001	<0,0001	<0,0001
<p>a: Mantel-Haenszel Odds Ratio mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren, p-Wert resultiert aus einem Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared Test</p> <p>b: p-Wert des RR basiert auf einem Chi-Squared Test und p-Wert der RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i></p> <p>c: Auswertung durch IRC</p> <p>d: Auswertung gemäß Prüfarzt</p> <p>Quelle: [47, 24]</p>					

Gesamtpopulation

Für die Hauptanalyse des Endpunktes *Gesamtansprechrate* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber der Behandlung mit Temsirolimus. Die Gesamtansprechrate war im Ibrutinib-Arm um 31,5 % gegenüber dem Temsirolimus-Arm erhöht [71,9 vs. 40,4 %; OR (95 %-KI): 3,98 (2,38; 6,65); $p < 0,0001$; RR (95 %-KI): 1,780 (1,420; 2,230); $p < 0,0001$; RD (95 %-KI): 0,3152 (0,2050; 0,4254); $p < 0,0001$]. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse, indem auch hier eine deutliche Überlegenheit des Ibrutinib-Armes gegenüber dem Temsirolimus-Arm gezeigt wurde. Hier zeigte sich die Überlegenheit in einer Erhöhung der Gesamtansprechrate um 30,09 % [77,0 vs. 46,1 %; OR (95 %-KI): 4,38 (2,53; 7,57); $p < 0,0001$; RR (95 %-KI): 1,670 (1,367; 2,040); $p < 0,0001$; RD (95 %-KI): 0,3088 (0,2008; 0,4168); $p < 0,0001$]. Studienteilnehmer im Ibrutinib-Arm erreichten mit 18,7 % eine deutlich höhere Rate an kompletten Ansprechen (CR) im Vergleich zu 1,4 % unter der Behandlung mit Temsirolimus.

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Analyse der Gesamtansprechrate für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien bestätigt die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Es zeigte sich für die Subpopulation ebenfalls eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber der Behandlung mit Temsirolimus. Im Vergleich zum Temsirolimus-Arm war die Gesamtansprechrate im Ibrutinib-Arm um 38,3 % erhöht [72,2 vs. 33,9 %; OR (95 %-KI): 5,05 (2,23; 11,45); $p < 0,0001$; RR (95 %-KI): 2,129 (1,425; 3,179); $p < 0,0001$; RD (95 %-KI): 0,3829 (0,2107; 0,5551); $p < 0,0001$].

Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

Ansprechdauer

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ansprechdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Ansprechdauer (Monate, Median) ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001			
Gesamtpopulation^c			
Ibrutinib	139	n. e. (16,2; n. e.)	0,318 (0,201; 0,505) < 0,0001
Temsirolimus	141	7,0 (4,2; 9,9)	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien^c			
Ibrutinib	54	12,43 (6,361; 18,525)	0,537 (0,272; 1,061) 0,0697
Temsirolimus	56	8,23 (4,230; 10,459)	
a: Ansprechdauer abgeleitet von Studienteilnehmern, welche ein komplettes oder partielles Ansprechen erzielten			
b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis des stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren			
c: Auswertung durch IRC			
Quelle: [47, 24]			

Gesamtpopulation

Während die mediane *Ansprechdauer* von den Studienteilnehmern des Ibrutinib-Armes nicht erreicht wurde (16,2; n. e.), zeigten die Studienteilnehmer des Temsirolimus-Armes eine mediane Dauer des Ansprechens von 7 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,318 (0,201; 0,505); $p < 0,0001$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Hinsichtlich der medianen *Ansprechdauer* zeigte sich ein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen [HR (95 %-KI): 0,537 (0,272; 1,061); $p = 0,0697$]. Für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes betrug die mediane Ansprechdauer 12,43 Monate, für Studienteilnehmer des Temsirolimus-Armes hingegen 8,23 Monate.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	n ^a	Zeit bis zum initialen Ansprechen		Zeit bis zum besten Ansprechen	
		Monate, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	Monate, Median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001					
Gesamtpopulation^{c,d}					
Ibrutinib	100 ^c	2,15 (0,5; 10,4)	0,996 (0,692; 1,435) 0,9834	2,17 (0,5; 20,9)	0,621 (0,432; 0,892) 0,0094
Temsirolimus	57 ^c	2,14 (0,9; 12,0)		2,14 (0,9; 12,0)	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien^d					
Ibrutinib	39	2,131 (2,098; 2,164]	1,509 (0,790; 2,879) 0,2104	2,131 (2,098; 2,197)	0,927 (0,504; 1,704) 0,8061
Temsirolimus	19	2,131 (2,033; 2,197)		2,131 (2,033; 2,197]	
a: Anzahl der Studienteilnehmer, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufwiesen b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis des stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren c: <i>Intention-to-treat</i> Population (ITT) d: Auswertung durch IRC Quelle: [47, 24]					

Gesamtpopulation

Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen ist zwischen den Behandlungsarmen Ibrutinib mit 2,15 Monaten und Temsirolimus mit 2,14 Monaten [HR (95 %-KI): 0,996 (0,692; 1,435); $p = 0,9834$] vergleichbar. Die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen unterscheidet sich jedoch zwischen den Behandlungsarmen mit statistisch signifikantem Effekt [Ibrutinib-Arm: 2,17 Monate; Temsirolimus-Arm: 2,14 Monate; HR (95 %-KI): 0,621 (0,432; 0,892); $p = 0,0094$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Ergebnisse der Subpopulation unterstreichen das Ergebnis zur Gesamtpopulation für die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen. Auch hier ist die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen zwischen den Behandlungsarmen [2,131 vs. 2,131 Monate; HR (95 %-KI): 1,509 (0,790; 2,879); $p = 0,2104$] vergleichbar. Ebenso ist die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar [2,131 vs. 2,131 Monate; HR (95 %-KI): 0,927 (0,504; 1,704); $p = 0,8061$].

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.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

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.

Zeit bis zur nächsten Behandlung – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
MCL3001	<u>Zeit bis zur nächsten Behandlung (time to next treatment, TTNT)</u> : Gemessen vom Datum der Randomisierung bis zum Startdatum jeder Anti-Lymphom Behandlung im Anschluss an die Studienbehandlung. Studienteilnehmer ohne darauffolgende Behandlung werden am Datum des letzten Prüfarzt-Visite zensiert.

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Behandlung 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
MCL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MCL3001 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Die erhobenen Daten des Endpunktes *Zeit bis zur nächsten Behandlung* wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Ein Abgleich des Studienprotokoll, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da der Patientenfluss nachvollziehbar ist und transparent dargestellt wurde, ist ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar. Des Weiteren ist das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig anzusehen, da keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	Anzahl der Studienteilnehmer mit Folgetherapie (%)	Zeit bis zur nächsten Behandlung (Monate, median) (Min., Max.)	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	139	44 (31,7 %)	n. e. (n. e.; n. e.)	0,37 (0,25; 0,53), < 0,0001
Temsirolimus	141	82 (58,2 %)	11,6 (8,0; 13,3)	
Subpopulation ≥ 3 Vorthérapien				
Ibrutinib	54	22 (40,74)	n. e. (11,508; n. e.)	0,414 (0,240; 0,712) 0,0010
Temsirolimus	56	36 (64,29)	9,377 (5,180; 13,311)	
a: <i>Intention to treat</i> Population				
b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis des stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren				
Quelle: [47, 24]				

Gesamtpopulation

Für den Endpunkt *Zeit bis zur nächsten Behandlung* zeigte sich eine Überlegenheit des Ibrutinib-Armes gegenüber dem Temozolomid-Arm. Insgesamt erhielten weniger Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes eine Folgetherapie (31,7 %) im Vergleich zu den Studienteilnehmern des Temozolomid-Arms (58,2 %). Zudem wird gezeigt, dass die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* im Ibrutinib-Arm nicht erreicht wurde, während Studienteilnehmer des Temozolomid-Arms im Median nach 11,6 Monaten eine Folgebehandlung erhielten [HR (95 %-KI): 0,37 (0,25, 0,53); $p < 0,0001$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Ergebnisse der Subpopulation für den Endpunkt *Zeit bis zur nächsten Behandlung* unterstreichen die Ergebnisse der Gesamtpopulation, da sich auch hier eine Überlegenheit des Ibrutinib-Armes gegenüber dem Temozolomid-Arm zeigt. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms erhielten weniger Folgetherapien (40,74 %), als Studienteilnehmer des Temozolomid-Arms (64,29 %). Des Weiteren erreichten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* nicht. Bei den Studienteilnehmern des Temozolomid-Arms betrug die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* hingegen 9,38 Monate [HR (95 %-KI): 0,414 (0,240; 0,712); $p = 0,0010$].

Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

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.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

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-RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
MCL3001	<p><u>EQ-5D-5L</u>: Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 3 Wochen (am ersten Tag eines jeden Zyklus) in den ersten 6 Monaten, anschließend alle 9 Wochen bis zum 15. Monat nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Erhebung des EQ-5D-5L erfolgt anschließend alle 24 Wochen bis zum Tod oder Studienende. Bei nachfolgender Krankheitsprogression Erhebung des EQ-5D-5L alle 9 Wochen (bis zu 3 mal) während der Überlebens-<i>Follow-up</i>-Periode bis zum Tod oder Studienende, je nach dem welches zuerst eintritt. Für Studienteilnehmer der <i>Cross-over</i>-Gruppe Erhebung bis zum Ende der Ibrutinib-Therapie. Folgende Domänen wurden für den EQ-5D-5L erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • visuelle Analogskala • Berechnung eines <i>Utility Index Scores</i> mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Mobilität ○ Selbstversorgung ○ allgemeine Tätigkeiten ○ Schmerz ○ Angst <p><u>Mittelwertdifferenzen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardisierte Mittelwertdifferenz als $\text{Hedges' } g$ <p><u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung/Verschlechterung ≥ 7 oder 12 Punkte zu jedem post-<i>Baseline</i> Assessment • Verteilungskurven für Verbesserung/ Verschlechterung im EQ-5D-5L im Vergleich zur <i>Baseline</i>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L 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
MCL3001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MCL3001 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Die Daten zum EQ-5D-5L wurden 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*-Raten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L werden in Tabelle 4-35 dargestellt.

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 4-35: Ergebnisse für die *Compliance* des EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche	Studienarm	<i>Compliance</i> Population unter Behandlung ^a n (%)			<i>Compliance</i> ITT-Population ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
MCL3001, Gesamtpopulation							
Baseline	Ibrutinib	139	130 (93,5)	9 (6,5)	139	130 (93,5)	9 (6,5)
	Temsirolimus	141	120 (85,1)	21 (14,9)	141	120 (85,1)	21 (14,9)
2	Ibrutinib	130	117 (90,0)	13 (10,0)	136	117 (86,0)	19 (14,0)
	Temsirolimus	124	100 (80,6)	24 (19,4)	134	102 (76,1)	32 (23,9)
3	Ibrutinib	126	120 (95,2)	6 (4,8)	132	120 (90,9)	12 (9,1)
	Temsirolimus	107	90 (84,1)	17 (15,9)	126	91 (72,2)	35 (27,8)
4	Ibrutinib	118	109 (92,4)	9 (7,6)	126	109 (86,5)	17 (13,5)
	Temsirolimus	88	74 (84,1)	14 (15,9)	125	76 (60,8)	49 (39,2)
5	Ibrutinib	115	108 (93,9)	7 (6,1)	123	108 (87,8)	15 (12,2)
	Temsirolimus	75	62 (82,7)	13 (17,3)	122	62 (50,8)	60 (49,2)

Woche	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)			Compliance ITT-Population ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
6	Ibrutinib	111	105 (94,6)	6 (5,4)	121	105 (86,8)	16 (13,2)
	Temsirolimus	63	53 (84,1)	10 (15,9)	117	53 (45,3)	64 (54,7)
7	Ibrutinib	110	103 (93,6)	7 (6,4)	119	103 (86,6)	16 (13,4)
	Temsirolimus	54	41 (75,9)	13 (24,1)	115	42 (36,5)	73 (63,5)
8	Ibrutinib	104	97 (93,3)	7 (6,7)	116	97 (83,6)	19 (16,4)
	Temsirolimus	49	40 (81,6)	9 (18,4)	112	41 (36,6)	71 (63,4)
11	Ibrutinib	97	92 (94,8)	5 (5,2)	111	94 (84,7)	17 (15,3)
	Temsirolimus	42	36 (85,7)	6 (14,3)	101	37 (36,6)	64 (63,4)
14	Ibrutinib	88	75 (85,2)	13 (14,8)	104	76 (73,1)	28 (26,9)
	Temsirolimus	35	31 (88,6)	4 (11,4)	94	31 (33,0)	63 (67,0)
17	Ibrutinib	81	73 (90,1)	8 (9,9)	97	74 (76,3)	23 (23,7)
	Temsirolimus	29	23 (79,3)	6 (20,7)	91	23 (25,3)	68 (74,7)
20	Ibrutinib	72	69 (95,8)	3 (4,2)	92	69 (75,0)	23 (25,0)
	Temsirolimus	21	18 (85,7)	3 (14,3)	87	18 (20,7)	69 (79,3)
28	Ibrutinib	48	23 (47,9)	25 (52,1)	82	23 (28,0)	59 (72,0)
	Temsirolimus	11	7 (63,6)	4 (36,4)	82	8 (9,8)	74 (90,2)
36	Ibrutinib	10	6 (60,0)	4 (40,0)	80	10 (12,5)	70 (87,5)
	Temsirolimus	4	4 (100,0)	0	78	4 (5,1)	74 (94,9)

a: 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.
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer
Quelle: [47, 24]

In der Studie MCL3001 betrug die *Compliance*-Rate für den EQ-5D-5L-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, bis auf die letzten beiden Zyklen (28 und 30) durchgehend deutlich über 75 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis zum Zyklus 20 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bei Zyklus 28 lag die Rücklaufquote im Ibrutinib-Arm bei 47,9 % und im Temsirolimus-Arm bei 63,6%. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum dritten Zyklus 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.

Die im Dossier gezeigten MMRM-Analysen basieren auf einer *Compliance*-Rate von 95,7 %, damit lag bei insgesamt 95,7 % aller Studienteilnehmer mindestens ein Follow-up-Wert nach *Baseline*-Erhebung vor.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001, Utility Score MCID 7									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	139	72 (51,8)	1,784 (1,108; 2,873) 0,0172	12	1,20 (0,82; 1,76) 0,342	71 (51,1)	0,819 (0,512; 1,311) 0,407	22	0,60 (0,42; 0,83) 0,003
Temsirolimus	141	53 (37,6)	1,378 (1,056; 1,799) 0,0222	29		79 (56,0)	0,912 (0,733; 1,135) 0,472	10	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien									
Ibrutinib	54	27 (50,0)	1,435 (0,675; 3,049) 0,348	39	0,99 (0,54; 1,79) 0,962	29 (53,7)	0,870 (0,410; 1,846) 0,717	18	0,57 (0,33; 0,97) 0,039
Temsirolimus	56	23 (41,1)	1,217 (0,806; 1,838) 0,444	27		32 (57,1)	0,940 (0,672; 1,315) 0,848	9,4	
			0,089 (-0,096; 0,275) 0,345				-0,049 (-0,166; 0,067) 0,406		

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

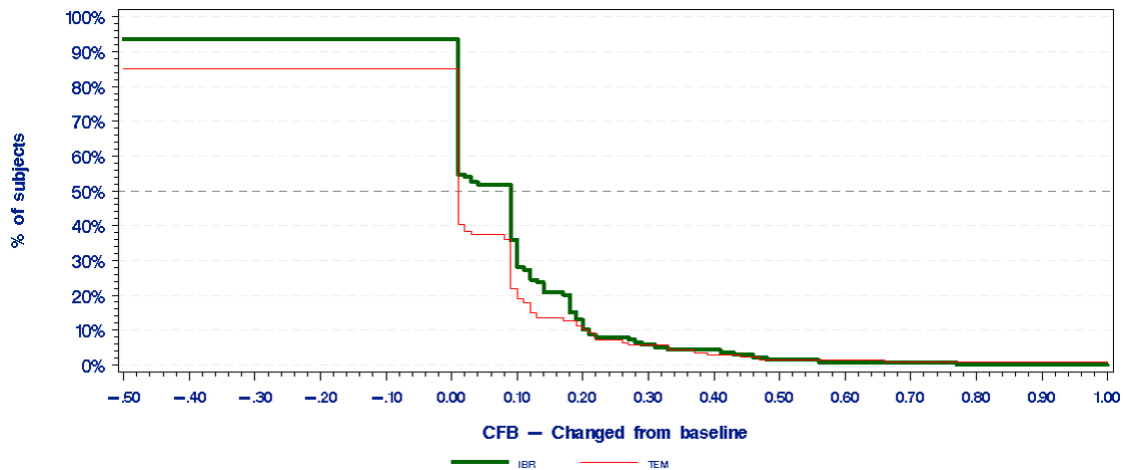
Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001, Utility Score MCID 12									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	139	34 (24,5)	1,850 (1,012; 3,384) 0,046	n. e.	1,54 (0,88; 2,71) 0,130	47 (33,8)	0,670 (0,413; 1,087) 0,105	n. e.	0,53 (0,36; 0,78) 0,002
Temsirolimus	141	21 (14,9)	1,642 (1,005; 2,683) 0,051	n. e.		61 (43,3)	0,782 (0,579; 1,055) 0,112	21	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien									
Ibrutinib	54	12 (22,2)	2,381 (0,823; 6,889) 0,110	n. e.	2,42 (0,84; 6,96) 0,101	15 (27,8)	0,594 (0,267; 1,325) 0,203	n. e.	0,47 (0,24; 0,92) 0,028
Temsirolimus	56	6 (10,7)	2,074 (0,838; 5,132) 0,126	83		22 (39,3)	0,707 (0,412; 1,213) 0,230	40	
			0,115 (-0,022; 0,252) 0,101				-0,094 (-0,2080; 0,0190) 0,103		

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

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001, Visuelle Analogskala MCID 7									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	139	79 (56,8)	2,059 (1,278; 3,316) 0,003	9,1	1,52 (1,05; 2,19) 0,025	63 (45,3)	0,670 (0,418; 1,072) 0,095	48	0,47 (0,33; 0,68) < 0,001
Temsirolimus	141	55 (39,0)	1,457 (1,132; 1,875) 0,004	39		78 (55,3)	0,819 (0,648; 1,037) 0,120	9,1	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien									
Ibrutinib	54	34 (63,0)	2,267 (1,055; 4,871) 0,036	8,7	1,74 (1,01; 3,02) 0,048	21 (38,9)	0,592 (0,278; 1,264) 0,176	n. e.	0,42 (0,23; 0,78) 0,006
Temsirolimus	56	24 (42,9)	1,469 (1,020; 2,117) 0,038	32		29 (51,8)	0,751 (0,494; 1,142) 0,186	9,1	
			0,201 (0,018; 0,384) 0,031				-0,129 (-0,314; 0,056) 0,171		

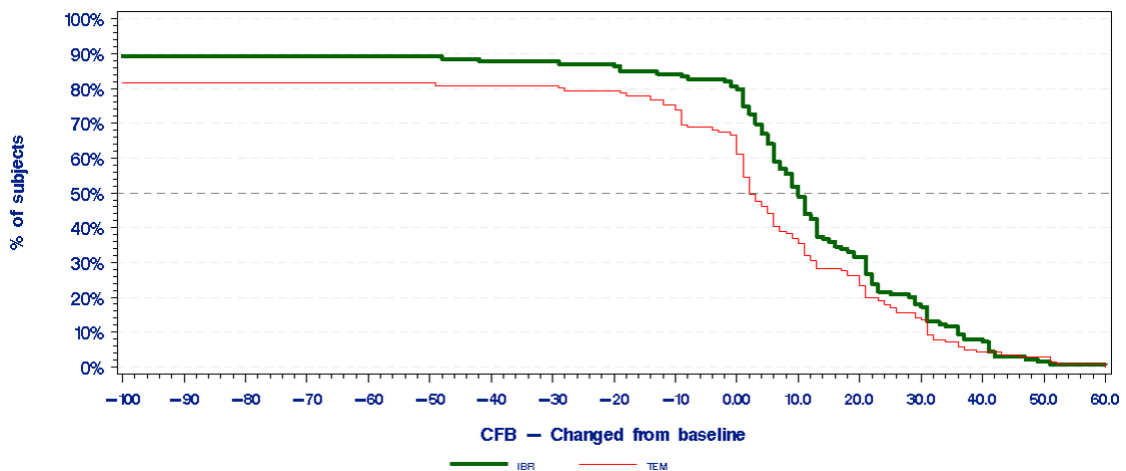
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001, Visuelle Analogskala MCID 12									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	139	59 (42,4)	1,681 (1,028; 2,748) 0,038	48	1,31 (0,87; 1,969) 0,197	40 (28,8)	0,486 (0,296; 0,797) 0,004	n. e.	0,38 (0,25; 0,57) <0,001
Temsirolimus	141	43 (30,5)	1,392 (1,015; 1,908) 0,047	83		64 (45,4)	0,634 (0,461 ; 0,871) 0,005	15	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien									
Ibrutinib	54	25 (46,3)	1,820 (0,838; 3,950) 0,130	32	1,59 (0,84; 3,01) 0,151	11 (20,4)	0,426 (0,181; 1,003) 0,051	n. e.	0,33 (0,16; 0,70) 0,004
Temsirolimus	56	18 (32,1)	1,44 (0,894; 2,320) 0,171	60		21 (37,5)	0,543 (0,290; 1,016) 0,060	30	
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für Proportion Differences. b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis des stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Quelle: [47]									



Quelle: [47]

Abbildung 4-7: Verteilungskurve des *Utility Scores* des EQ-5D-5L, MCL3001, Gesamtpopulation



Quelle: [47]

Abbildung 4-8: Verteilungskurve der Visuellen Analogskala des EQ-5D-5L, MCL3001, Gesamtpopulation

In der Studie MCL3001 wurde die Anzahl der Studienteilnehmer ermittelt, für die eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung der Lebensqualität dokumentiert war. Die hierbei zugrunde liegenden Schwellenwerte der MCID waren für den EQ-5D-5L sieben und zwölf Punkte.

Die Ergebnisse des *Utility Score* und der VAS unterschieden sich sowohl bei der Verbesserung als auch bei der Verschlechterung zwischen den Studienteilnehmern der Behandlungsgruppen. Dies betrifft sowohl die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine klinisch relevante Veränderung aufwiesen als auch die mediane Dauer bis zur Veränderung um einen Schwellenwert von sieben oder zwölf Punkten (Tabelle 4-36).

Gesamtpopulation

Bei Berücksichtigung eines Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung von sieben Punkten zeigt für einen größeren Anteil der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine Verbesserung im *Utility Score* im Vergleich zu Studienteilnehmern des Tamsirolimus-Arms mit statistisch signifikantem Effekt [OR (95 %-KI): 1,784 (1,108; 2,873); $p = 0,0172$]. Zudem wurde eine Verbesserung im Ibrutinib-Arm nach einer deutlich geringeren Zeit erreicht im Vergleich zum Tamsirolimus-Arm (Median: 12 Wochen gegenüber 29 Wochen). Die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine Verschlechterung im *Utility Score* zeigen, ist mit 51,1 % bzw. 56,0 % in beiden Studienarmen vergleichbar. Jedoch betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Ibrutinib-Arm 22 Wochen, im Tamsirolimus-Arm dagegen nur 10 Wochen. Diese Differenz ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,60 (0,42; 0,83); $p = 0,0027$].

Wurde für den *Utility Score* eine MCID von zwölf Punkten zu Grunde gelegt, zeigt sich weiterhin für den Ibrutinib-Arm, dass insgesamt mehr Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität berichten im Vergleich zur Behandlung mit Tamsirolimus. Der gefundene Effekt ist statistisch signifikant. Bei Studienteilnehmer des Interventions-Arms wurde seltener eine Verschlechterung beobachtet als bei denjenigen, die mit Tamsirolimus behandelt wurden (33,8 vs. 43,3 %). Die Verschlechterung trat bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms zudem mit statistisch signifikantem Effekt später auf (Median nicht erreicht), als bei Teilnehmern des Tamsirolimus-Arms (Median: 21 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,53 (0,36; 0,78); $p = 0,0015$].

Für die MCID von sieben Punkten gemessen über die VAS zeigen die Studienergebnisse, dass die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms häufiger eine Verbesserung ihres subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes berichteten im Vergleich zu den Teilnehmer im Tamsirolimus-Arm [OR (95 %-KI): 2,059 (1,278; 3,316); $p = 0,0030$]. Dieser Effekt ist statistisch signifikant. Zudem trat die Verbesserung im Ibrutinib-Arm im Median nach 9,1 Wochen wesentlich früher auf als im Tamsirolimus-Arm (Median: 39 Wochen) [HR (95 %-KI): 1,52 (1,05; 2,19); $p = 0,0246$]. Eine Verschlechterung in der VAS um sieben Punkte oder mehr trat im Tamsirolimus-Arm geringfügig häufiger auf als bei Studienteilnehmern, die Ibrutinib erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,47 (0,33; 0,68); $p < 0,0001$]. Im Median verschlechterten sich Patienten unter Tamsirolimus bereits nach 9,1 Wochen während die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms erst nach 48 Wochen eine Verschlechterung berichteten.

Ebenfalls berichteten die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms bei einer MCID von zwölf Punkten eine 1,7-fach höhere Chance auf eine Verbesserung ihres subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes in der VAS im Vergleich zu den Teilnehmern des Vergleichsarms. Zudem zeigt sich für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie bei Berücksichtigung einer MCID von zwölf Punkten ein verringertes Risiko, eine Verschlechterung zu erleiden, mit statistisch signifikantem Effekt [OR (95 %-KI): 0,486 (0,296; 0,797); $p = 0,0043$]. Auch trat eine Verschlechterung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer unter Tamsirolimus-Therapie wesentlich früher auf als unter Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,38 (0,25; 0,57); $p < 0,0001$] (Tabelle 4-36).

Des Weiteren zeigen die Verteilungskurven sowohl für die VAS, als auch für den *Utility Score* ähnliche Kurvenverläufe zwischen den Gruppen (Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8). Durch die Verteilungskurve kann gezeigt werden, dass die Patienten im Ibrutinib-Arm in der Regel einen besseren Verlauf ihres subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes haben im Vergleich zum Temsirolimus-Arm.

Subpopulation

Bei einer MCID von sieben Punkten gemessen über den *Utility Score* zeigen ebenfalls mehr Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine klinisch relevante Verbesserung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes als im Temsirolimus-Arm (50,0 vs. 41,1 %). Die Zeit bis zur Verbesserung war bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie länger als bei Studienteilnehmern, die Temsirolimus erhielten (39 vs. 27 Wochen).

Eine Verschlechterung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes gemessen über den *Utility Score* berichteten Studienteilnehmer beider Interventionsarme in ähnlichem Ausmaß (53,7 vs. 57,1 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Ibrutinib-Arm betrug 18 Wochen, im Temsirolimus-Arm trat dagegen eine klinisch relevante Verschlechterung bereits nach 9,4 Wochen im Median ein. Diese Differenz war statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 0,57 (0,33; 0,97); $p = 0,0393$].

Die Ergebnisse unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von zwölf Punkten waren mit denjenigen, die bei einer MCID von sieben Punkten beobachtet wurden, vergleichbar.

Für einen Schwellenwert von sieben Punkten gemessen mittels VAS betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes im Ibrutinib-Arm 8,7 Wochen, im Temsirolimus-Arm hingegen 32 Wochen [HR (95 %-KI): 1,74 (1,01; 3,02); $p = 0,0477$]. Ebenso wie in der Gesamtpopulation zeigten die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms häufiger eine klinisch relevante Verbesserung mit statistisch signifikantem Effekt [OR (95 %-KI): 2,267 (1,055; 4,871); $p = 0,0360$].

Eine Verschlechterung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes gemessen mittels der VAS berichteten, ähnlich wie in der Gesamtpopulation häufiger Studienteilnehmer unter Temsirolimus-Therapie als Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (51,8 vs. 38,9 %). Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung beobachtet [HR (95 %-KI): 0,42 (0,23; 0,78); $p = 0,0057$]. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht und betrug im Temsirolimus-Arm 9,1 Wochen.

Für den Schwellenwert von zwölf Punkten zeigte sich für die VAS in der Tendenz vergleichbare Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie zur Subpopulation bei einer MCID von sieben Punkten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms nicht erreicht und betrug für den Temsirolimus-Arm 30 Wochen. Auch hier wird eine deutliche Überlegenheit der Intervention mit Ibrutinib gegenüber der Intervention mit Temsirolimus ersichtlich [HR (95 %-KI): 0,33; (0,16; 0,70); p = 0,0039] (Tabelle 4-36).

Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für mittlere Veränderung zur *Baseline*, EQ-5D-5L Visuelle Analogskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur <i>Baseline</i> MW (± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
MCL3001; Visuelle Analogskala^c						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	132	71,71 (16,89)	5,981 0,960	7,827 (5,104; 10,550); < 0,0001	0,632 (0,382; 0,883)
Temsirolimus	141	125	64,80 (19,35)	-1,846 1,223		
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien^c						
Ibrutinib	54	49	71,16 (17,12)	8,575 1,419	9,583 (5,447; 13,719); < 0,0001	0,837 (0,424; 1,250)
Temsirolimus	56	49	65,86 (19,64)	-1,008 1,834		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. b: Dargestellt anhand von Hedges' g c: Anzahl an Studienteilnehmern zur <i>Baseline</i> welche mindestens einen Post- <i>Baseline</i> Wert hatten Quelle: [47]						

Tabelle 4-38: Ergebnisse für mittlere Veränderung zur *Baseline*, EQ-5D-5L *Utility Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur <i>Baseline</i> MW (\pm STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI) ^b
MCL3001; <i>Utility Score</i>						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	132	0,88 (0,13)	0,012 0,008	0,043 (0,021; 0,066); 0,0002	0,413 (0,166; 0,660)
Temsirolimus	141	125	0,82 (0,21)	-0,031 0,011		
Subpopulation \geq 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	49	0,90 (0,14)	0,024 0,012	0,060 (0,025; 0,095); 0,0009	0,615 (0,210; 1,021)
Temsirolimus	56	49	0,82 (0,17)	-0,036 0,016		
MCL3001; Beweglichkeit/ Mobilität						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	132	1,74 (0,82)	-0,047 0,049	-0,073 (-0,212; 0,066); 0,3016	-0,114 (-0,359; 0,131)
Temsirolimus	141	125	1,74 (1,03)	0,026 0,064		
Subpopulation \geq 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	49	1,55 (0,82)	-0,138 0,064	-0,118 (-0,302; 0,066); 0,2058	-0,227 (-0,624; 0,170)
Temsirolimus	56	49	1,74 (0,91)	-0,020 0,084		
MCL3001; Selbstversorgung						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	132	1,15 (0,50)	-0,004 0,033	-0,122 (-0,216; -0,029); 0,0106	-0,282 (-0,528; -0,036)
Temsirolimus	141	125	1,38 (0,879)	0,118 0,043		
Subpopulation \geq 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	49	1,06 (0,32)	-0,014 0,046	-0,188 (-0,320; -0,056); 0,0057	-0,501 (-0,904; -0,099)
Temsirolimus	56	49	1,43 (0,94)	0,174 0,060		

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (\pm STD)	Veränderung zur Baseline ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI) ^b
MCL3001; Alltägliche Tätigkeiten						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	132	1,67 (0,86)	-0,101 0,047	-0,313 (-0,446; -0,179); < 0,0001	-0,506 (-0,754; -0,257)
Temsirolimus	141	125	1,98 (1,10)	0,211 0,062		
Subpopulation \geq 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	49	1,69 (1,00)	-0,051 0,076	-0,397 (-0,617; -0,176); 0,0005	-0,643 (-1,049; -0,237)
Temsirolimus	56	49	2,02 (1,20)	0,346 0,099		
MCL3001; Schmerz/körperliche Beschwerden						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	132	1,67 (0,78)	-0,158 0,044	-0,279 (-0,402; -0,156); < 0,0001	-0,487 (-0,735; -0,239)
Temsirolimus	141	125	1,98 (0,97)	0,121 0,057		
Subpopulation \geq 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	49	1,59 (0,76)	-0,360 0,064	-0,322 (-0,507; -0,137); 0,0008	-0,616 (-1,021; -0,210)
Temsirolimus	56	49	1,96 (0,82)	-0,038 0,084		
MCL3001; Angst/Niedergeschlagenheit						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	132	1,52 (0,79)	-0,011 0,039	-0,036 (-0,146; 0,073); 0,5135	-0,071 (-0,316; 0,173)
Temsirolimus	141	125	1,69 (0,92)	0,025 0,051		
Subpopulation \geq 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	49	1,41 (0,79)	-0,013 0,071	-0,181 (-0,390; 0,028); 0,0895	-0,313 (-0,712; 0,085)
Temsirolimus	56	49	1,78 (0,82)	0,168 0,093		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode.						
b: Dargestellt anhand von Hedges' g						
Quelle: [47]						

Gesamtpopulation

Für den Fragebogen EQ-5D-5L wurden Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib beobachtet. Bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms zeigte sich eine Verbesserung der Werte, während sich die Ergebnisse in der Kontrollgruppe verschlechterten. Der Unterschied war statistisch signifikant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 7,827 (5,104; 10,550); $p < 0,0001$].

Für die Domänen Alltägliche Tätigkeiten bzw. Schmerz/körperliche Beschwerden wurde im Interventions-Arm eine Verschlechterung der Werte dokumentiert, während sich die Ergebnisse in der Temsirolimus-Gruppe verbesserten. Die Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): -0,313 (-0,446; -0,179); $p < 0,0001$ bzw. -0,279 (-0,402; -0,156); $p < 0,0001$].

Für die Ergebnisse der Domänen Beweglichkeit/Mobilität sowie Angst/Niedergeschlagenheit wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt.

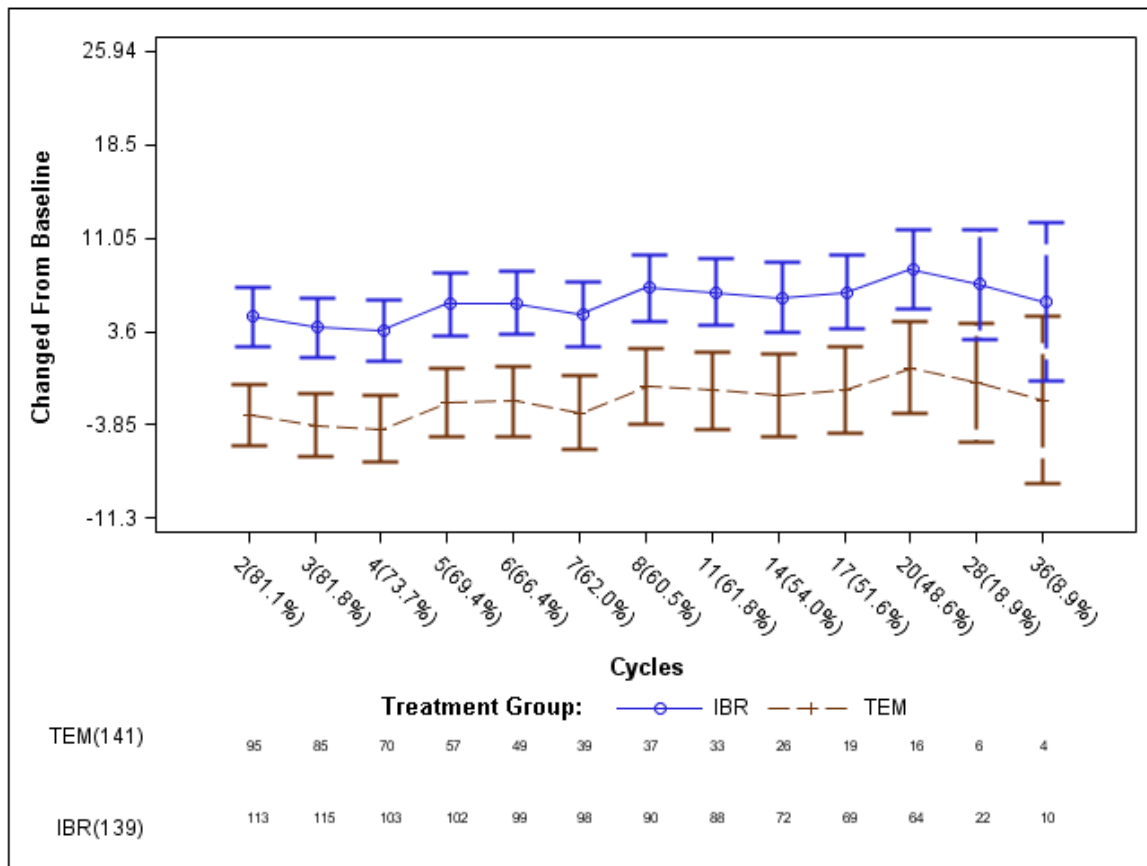
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Ergebnisse der Subpopulation für die VAS des EQ-5D-5L-Fragebogens sind mit denjenigen der Gesamtpopulation vergleichbar. Die Werte der Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe waren gegenüber jenen des Kontroll-Arms verbessert mit statistisch signifikantem Effekt [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 9,583 (5,447; 13,719); $p < 0,0001$].

Für die Subpopulation wurden für die Domänen Alltägliche Tätigkeiten bzw. Schmerz/Körperliche Beschwerden im Vergleich zur Gesamtpopulation ähnliche Ergebnisse beobachtet. Es wurden jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten des Temsirolimus-Arms berichtet [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): -0,397 (-0,617; -0,176); $p = 0,0005$ bzw. -0,322 (-0,507; -0,137); $p = 0,0008$].

Für die Ergebnisse der Domänen Beweglichkeit/Mobilität sowie Angst/Niedergeschlagenheit wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet.

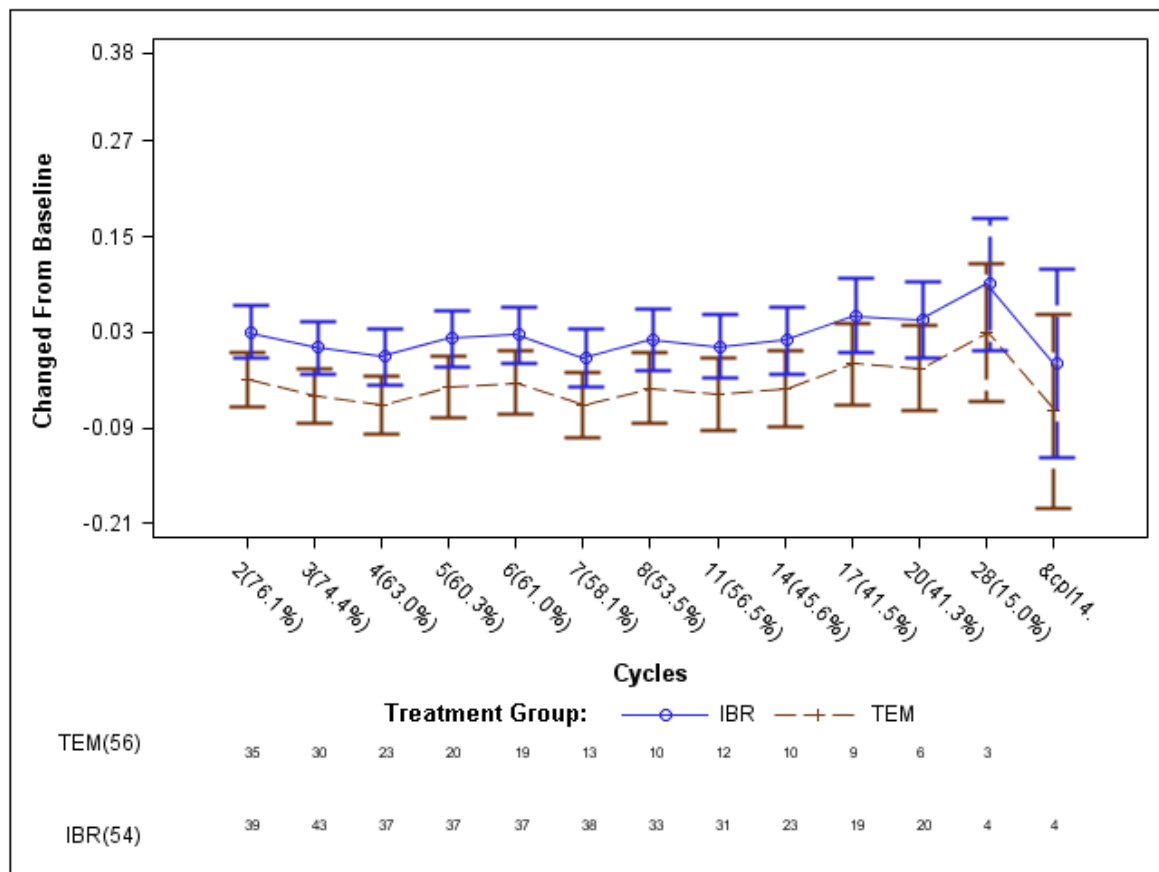
Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.



Compliance rates at cycles are given in (%)

Quelle: [47]

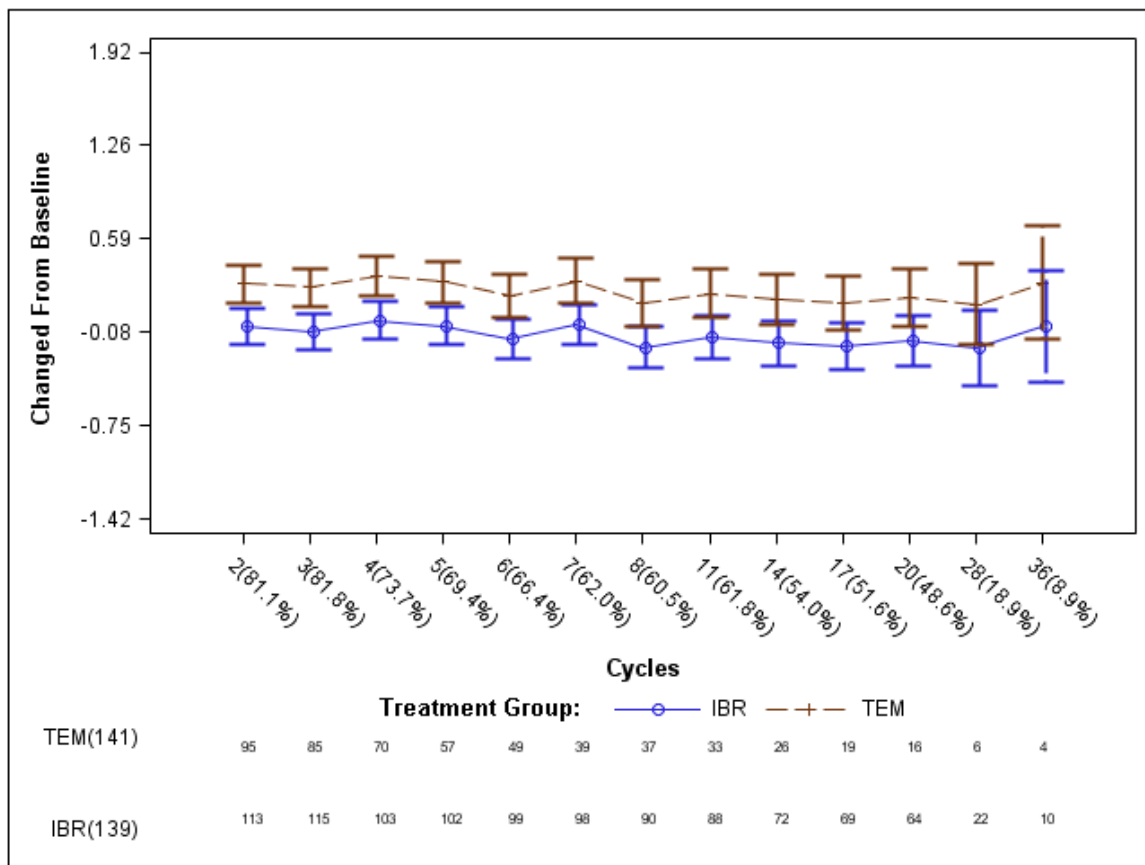
Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L Visuellen Analogskala zur *Baseline*, MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Gesamtpopulation



Compliance rates at cycles are given in (%)

Quelle: [47]

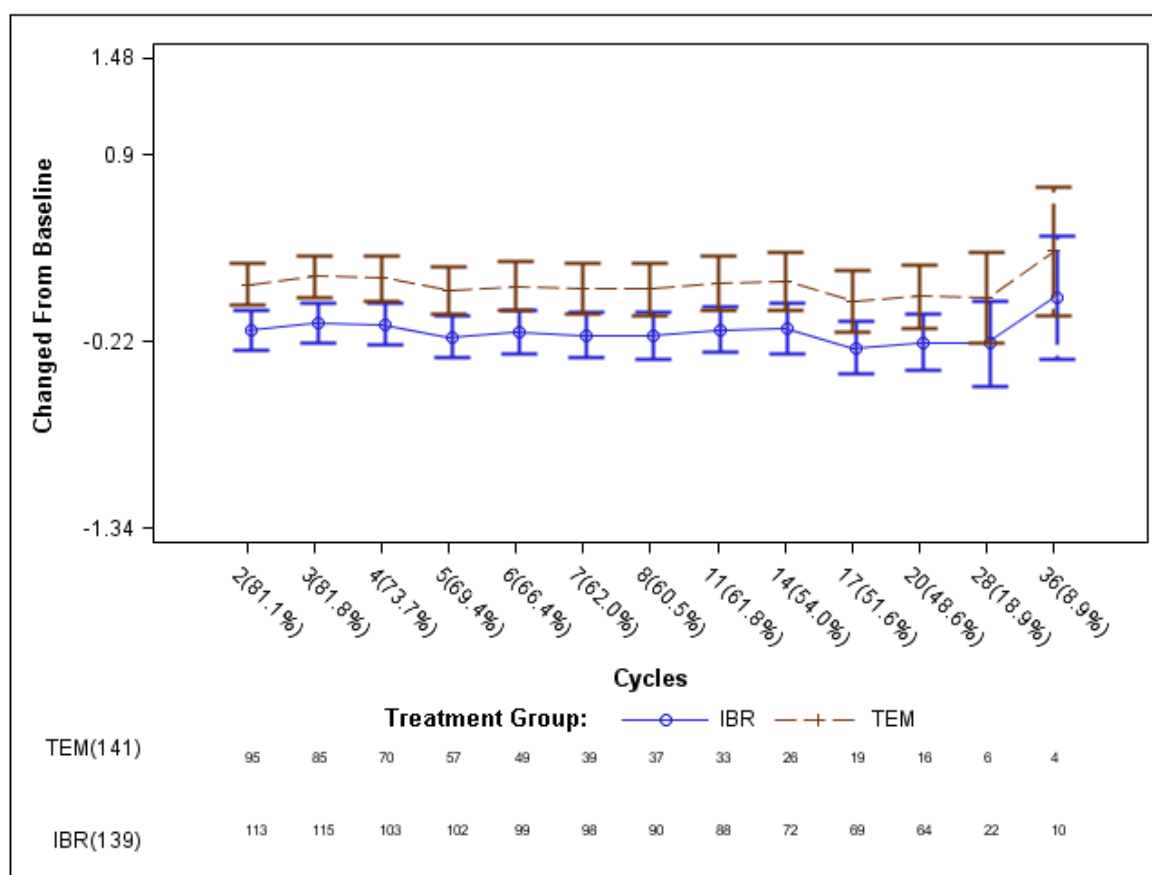
Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des EQ-5D-5L Utility Scores zur Baseline, MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Subpopulation



Compliance rates at cycles are given in (%)

Quelle: [47]

Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L Subdomäne Alltägliche Tätigkeiten zur Baseline, MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Gesamtpopulation



Compliance rates at cycles are given in (%)

Quelle: [47]

Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L Subdomäne Schmerz zur *Baseline*, MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Gesamtpopulation

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.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

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 4-39: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
MCL3001	<u>Hämatologische Verbesserung</u> : Anzahl der Transfusionen im Studienverlauf <ul style="list-style-type: none"> - Transfusionen - Wachstumsfaktoren - Hämoglobinverlauf über die Zeit

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
MCL3001	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

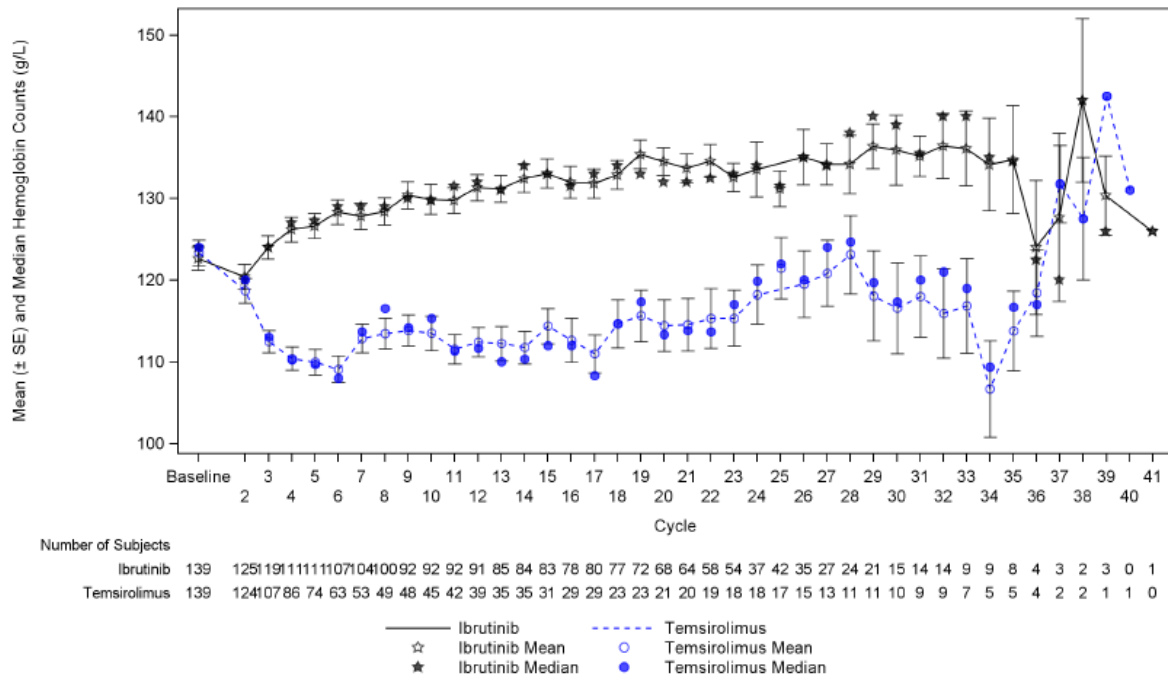
In der Studie MCL3001 wurden Daten als sekundärer Endpunkt zum *Medical Resource Use* unverblindet erfasst und ausgewertet. Zu diesen Daten gehörten auch die Auswertung der Gabe von Transfusionen und von Wachstumsfaktoren, anhand derer zusammen mit dem Verlauf des Hb-Wertes die hämatologische Verbesserung beurteilt werden kann. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann weder eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, noch ein Einfluss auf Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Folglich ist das Verzerrungspotential des Endpunktes *hämatologisches Ansprechen* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-41: Anzahl der Studienteilnehmer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel die Transfusionen und Wachstumsfaktoren erhielten

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety Population)	Transfusionen		Wachstumsfaktoren	
		n (%)	OR/RR (95 %-KI); p-Wert ^a	n (%)	OR/RR (95 %-KI); p-Wert ^a
MCL3001					
Gesamtpopulation					
Ibrutinib	139	24 (17,3)	0,349 (0,20; 0,61); 0,0002	17 (12,2)	0,43 (0,227; 0,815) 0,0096
Temsirolimus	139	52 (37,4)	0,4615 0,302; 0,704 0,0003	34 (24,5)	0,50 (0,294; 0,852) 0,0108
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test Quelle: [24]					

Wie in Tabelle 4-41 ersichtlich, erhielten die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes weniger Transfusionen und Wachstumsfaktoren, als die Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms.

Die Gabe von Transfusionen stellt einen patienten-relevanten Endpunkt dar. Die signifikant geringere Transfusionshäufigkeit im Ibrutinib-Arm wird nicht durch die vermehrte Gabe von Wachstumsfaktoren verursacht, da die Gabe von Wachstumsfaktoren ebenfalls statistisch signifikant reduziert war. Sie ist vielmehr als Erholung des Knochenmarks zu werten, was sich auch im Verlauf des Hb-Wertes über die Zeit zeigt. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass für alle hämatologischen Parameter bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms deutlich weniger hämatologische unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 auftraten: Grad 3-4 Anämien wurden bei 14 Patienten (10,1 %) vs. 25 Patienten (18 %), Grad 3-4 Thrombopenien bei 27 Patienten (19,4 %) vs. 76 Patienten (54,7 %) und Neutropenien bei 32 Patienten (23 %) vs. 36 Patienten (25,9 %) beobachtet.



Quelle: [24]

Abbildung 4-13: Hämoglobinwerte über die Zeit

Wie in Abbildung 4-13 ersichtlich wird, zeigt sich ein gradueller Anstieg im Median und Durchschnitt der Hämoglobinwerte über die Studie für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms. Hingegen ist der gradueller Anstieg für die Studienteilnehmer des Tamsirolimus-Arms geringer.

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.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

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 Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
MCL3001	<p>Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 3 Wochen (am ersten Tag eines jeden Zyklus) in den ersten 6 Monaten, anschließend alle 9 Wochen bis zum 15. Monat nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Erhebung des FACT-Lym erfolgt anschließend alle 24 Wochen bis Krankheitsprogression, Tod oder klinischem <i>cut-off</i>. <p><u>FACT-Lym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fact-G <i>General Functional Assessment</i>-Skala: 27 Items aufgeteilt auf vier Domänen (physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden) Lymphom-spezifische Subskala FACT-LymS (15 Items) <p>Datenauswertung erfolgte mit deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite) für folgende Scores:</p> <ul style="list-style-type: none"> individuell für jede Domäne des Fact-G TOI-Score: physische und funktionelle Domäne des Fact-G zusammen mit der Lymphom-spezifischen Subskala FACT-Lym Gesamtscore <p>Die Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung/Verschlechterung erfolgte mit einer Kaplan-Meier-Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lym-Subskala (Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode imputiert. <p><u>Mittelwertdifferenzen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g <p><u>Minimal Clinically Important Differences (MCID):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Verbesserung/Verschlechterung ≥ 5 Punkte zu jedem post-<i>Baseline</i> Assessment <p>Verteilungskurven für Verbesserung/Verschlechterung im EQ-5D-5L im Vergleich zur <i>Baseline</i></p>

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität 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
MCL3001	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MCL3001 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Die Daten zur Lebensqualität wurden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als die Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. Die *Compliance*-Raten für das Erhebungsinstrument FACT-Lym werden in Tabelle 4-44 dargestellt.

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

FACT-Lym - RCT

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die *Compliance* des FACT-Lym aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)			Compliance ITT-Population ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
PCYC-1112-CA							
Baseline	Ibrutinib	139	130 (93,5)	9 (6,5)	139	130 (93,5)	9 (6,5)
	Temsirolimus	141	123 (87,5)	18 (12,8)	141	123 (87,2)	18 (12,8)
2	Ibrutinib	130	117 (90,0)	13 (10,0)	136	118 (86,8)	18 (13,2)
	Temsirolimus	124	101 (81,5)	23 (18,5)	134	103 (76,9)	31 (23,1)
3	Ibrutinib	126	121 (96,0)	5 (4,0)	132	121 (91,7)	11 (8,3)
	Temsirolimus	107	91 (85,0)	16 (15,0)	126	92 (73,0)	34 (27,0)
4	Ibrutinib	118	110 (93,2)	8 (6,8)	126	110 (87,3)	16 (12,7)
	Temsirolimus	88	74 (84,1)	14 (15,9)	125	76 (60,8)	49 (39,2)
5	Ibrutinib	115	109 (94,8)	6 (5,2)	123	109 (88,6)	14 (11,4)
	Temsirolimus	75	62 (82,7)	13 (17,3)	122	63 (51,6)	59 (48,4)

Zyklus	Studienarm	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)			Compliance ITT-Population ^b n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
6	Ibrutinib	111	105 (94,6)	6 (5,4)	121	105 (86,8)	16 (13,2)
	Temsirolimus	63	53 (84,1)	10 (15,9)	121	105 (86,8)	16 (13,2)
7	Ibrutinib	110	104 (94,5)	6 (5,5)	119	104 (87,4)	15 (12,6)
	Temsirolimus	54	41 (75,9)	13 (24,1)	119	104 (87,4)	15 (12,6)
8	Ibrutinib	104	97 (93,3)	7 (6,7)	116	97 (83,6)	19 (16,4)
	Temsirolimus	49	41 (83,7)	8 (16,3)	116	97 (83,6)	19 (16,4)
11	Ibrutinib	97	92 (94,8)	5 (5,2)	111	94 (84,7)	17 (15,3)
	Temsirolimus	42	36 (85,7)	6 (14,3)	111	94 (84,7)	17 (15,3)
14	Ibrutinib	88	75 (85,2)	13 (14,8)	104	76 (73,1)	28 (26,9)
	Temsirolimus	35	31 (88,6)	4 (11,4)	104	76 (73,1)	28 (26,9)
17	Ibrutinib	81	73 (90,1)	8 (9,9)	97	74 (76,3)	23 (23,7)
	Temsirolimus	29	23 (79,3)	6 (20,7)	97	74 (76,3)	23 (23,7)
20	Ibrutinib	72	69 (95,8)	3 (4,2)	92	69 (75,0)	23 (25,0)
	Temsirolimus	21	18 (85,7)	3 (14,3)	92	69 (75,0)	23 (25,0)
28	Ibrutinib	48	23 (47,9)	25 (52,1)	82	23 (28,0)	59 (72,0)
	Temsirolimus	11	7 (63,6)	4 (36,4)	82	23 (28,0)	59 (72,0)
36	Ibrutinib	10	6 (60,0)	4 (40,0)	80	10 (12,5)	70 (87,5)
	Temsirolimus	4	4 (100,0)	0	80	10 (12,5)	70 (87,5)

a: 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.
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer
Quelle: [47, 24]

In der Studie MCL3001 betrug die *Compliance*-Rate für den FACT-Lym-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, bis auf die letzten beiden Zyklen (28 und 30) durchgehend deutlich über 75 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis zum Zyklus 20 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum dritten Zyklus 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.

Die im Dossier gezeigten MMRM-Analysen basieren auf einer *Compliance*-Rate von 95,7 %, damit lag bei insgesamt 95,7 % aller Studienteilnehmer mindestens ein *Follow-up* Wert nach *Baseline*-Erhebung vor.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACT-Lym um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

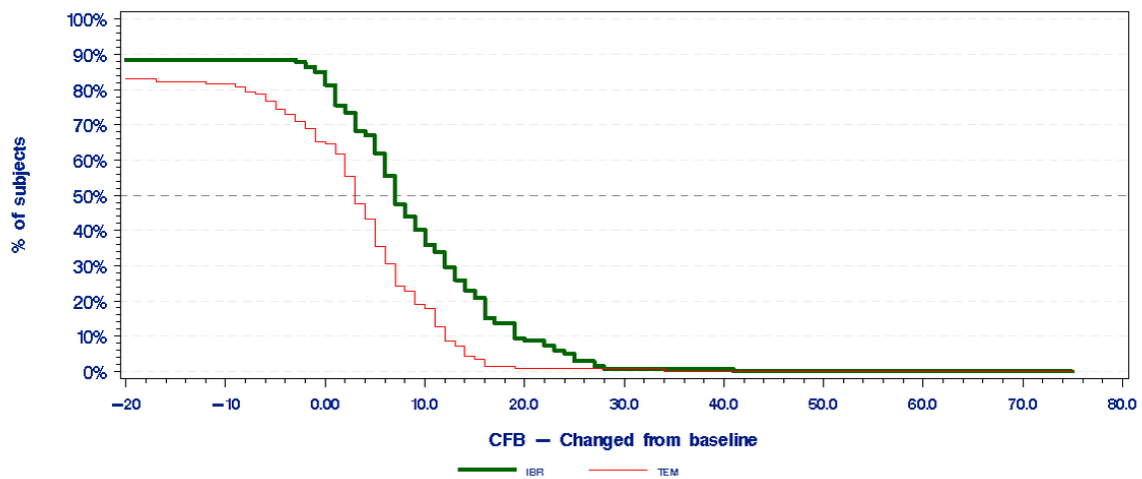
Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001; Lymphom Subskala									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	139	86 (61,9)	2,953 (1,816; 4,801) <0,0001	6,3	2,19 (1,52; 3,14) < 0,0001	37 (26,6)	0,338 (0,205; 0,557) <0,0001	n. e.	0,27 (0,18; 0,41) < 0,0001
Temsirolimus	141	50 (35,5)	1,745 (1,348; 2,259) <0,0001	57,3		73 (51,8)	0,514 (0,374; 0,707) <0,0001	9,7	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien									
Ibrutinib	54	32 (59,3)	3,976 (1,781; 8,873) 0,0008	6,3	3,74 (1,92; 7,28) 0,0001	11 (20,4)	0,317 (0,136; 0,739) 0,0078	n. e.	0,25 (0,12; 0,52) 0,0002
Temsirolimus	56	15 (26,8)	2,212 (1,360; 3,598) 0,0009567	57		25 (44,6)	0,456 (0,250; 0,834) 0,0083	13	

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

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001; Trial Outcome Index									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	139	87 (62,6)	2,616 (1,615; 4,237) <0,0001	6,1	1,79 (1,26; 2,52) 0,0010	61 (43,9)	0,430 (0,266; 0,695) 0,0006	39	0,37 (0,27; 0,52) <0,0001
Temsirolimus	141	55 (39,0)	1,605 (1,258; 2,046) <0,0001	29		91 (64,5)	0,680 (0,543; 0,851) 0,0007527	6,1	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien									
Ibrutinib	54	34 (63,0)	2,833 (1,308; 6,138) 0,0083	6,1	1,96 (1,12; 3,45) 0,0190	19 (35,2)	0,407 (0,189; 0,879) 0,0221	n. e.	0,32 (0,17; 0,57) 0,0001
Temsirolimus	56	21 (37,5)	1,679 (1,131; 2,493) 0,0128	18		32 (57,1)	0,616 (0,402; 0,944) 0,0234	7,1	

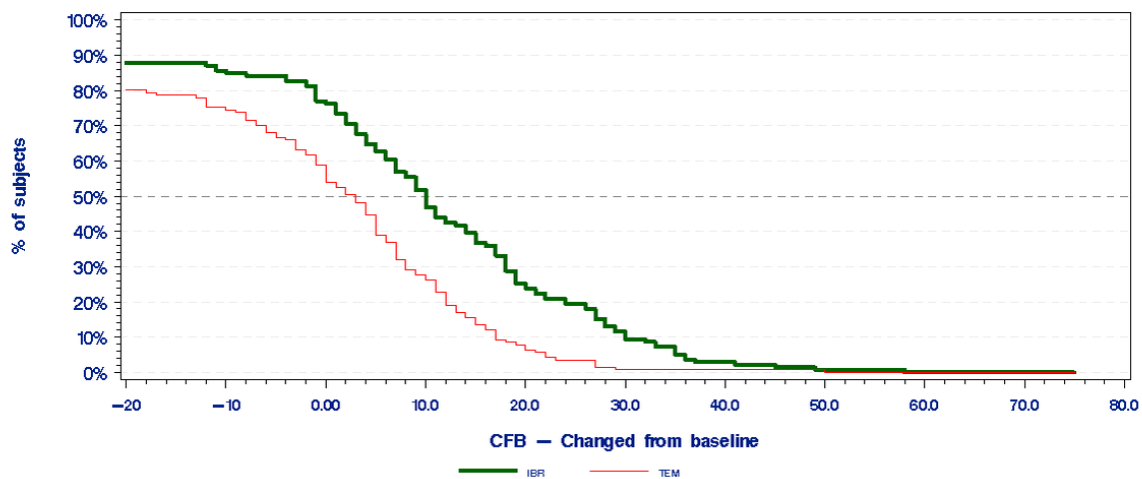
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Wochen, median	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001; Gesamtscore									
Gesamtpopulation									
Ibrutinib	139	91 (65,5)	2,035 (1,258; 3,292) 0,0038	6,0	1,51 (1,10; 2,09) 0,0111	68 (48,9)	0,510 (0,316; 0,825) 0,0060	19	0,45 (0,32; 0,62) <0,0001
Temsirolimus	141	68 (48,2)	1,357 (1,101; 1,674) 0,0039	15		92 (65,2)	0,750 (0,609; 0,923) 0,0078	6,1	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien									
Ibrutinib	54	33 (61,1)	2,095 (0,979; 4,486) 0,0568	6,0	1,83 (1,07; 3,15) 0,0282	24 (44,4)	0,558 (0,262; 1,187) 0,1299	24	0,35 (0,20; 0,61) 0,0003
Temsirolimus	56	24 (42,9)	1,426 (0,985; 2,064) 0,0600	19		33 (58,9)	0,754 (0,521; 1,092) 0,1813	6,1	
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis des stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Quelle: [47, 24]									



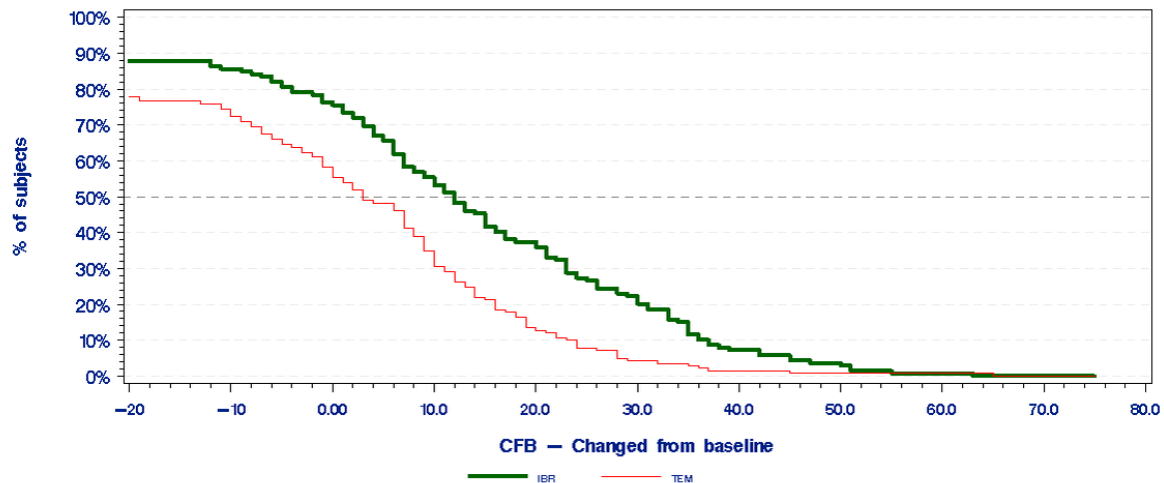
Quelle: [47]

Abbildung 4-14: Verteilungskurve der FACT-Lym Lymphom Subskala, MCL3001, Gesamtpopulation



Quelle: [47]

Abbildung 4-15: Verteilungskurve des FACT-Lym Trial Outcome Index, MCL3001, Gesamtpopulation



Quelle: [47]

Abbildung 4-16: Verteilungskurve des FACT-Lym Gesamt-Score, MCL3001, Gesamtpopulation

In der Studie MCL3001 wurde die Anzahl der Studienteilnehmer ermittelt, für die eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung der Lebensqualität dokumentiert war. Die hierbei zugrunde liegenden Schwellenwerte der MCID waren für den FACT-Lym mindestens fünf Punkte.

Die Ergebnisse der FACT-Lym-Subskala sowie die des *Trial Outcome Index* und des Gesamt-Score unterschieden sich sowohl bei der Verbesserung als auch bei der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Studienteilnehmern der Behandlungsgruppen. Dies betrifft sowohl die Anzahl an Studienteilnehmern, als auch die mediane Dauer bis zur Veränderung um einen Schwellenwert von fünf Punkten.

Gesamtpopulation

Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten gegenüber Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms eine deutlich erhöhte Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung in der Lymphom Subskala des FACT-Lym [OR (95 %-KI): 2,953 (1,816; 4,801); $p < 0,0001$]. Die Chance für eine klinisch relevante Verschlechterung ist bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie deutlich geringer als unter Temsirolimus-Therapie [OR (95 %-KI): 0,338 (0,205; 0,557); $p < 0,0001$].

Zudem zeigen die Ergebnisse für die Lymphom-Subskala einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 2,19 (1,52; 3,14); $p < 0,0001$] sowie die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,27 (0,18; 0,41); $p < 0,0001$] zu Gunsten einer Therapie mit Ibrutinib. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,3 Wochen und im Temsirolimus-Arm 57,3 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, betrug im Temsirolimus-Arm 9,7 Wochen.

Auch für den *Trial Outcome Index* zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber Temsirolimus. So hatten Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie eine höhere Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung, als Studienteilnehmer, die Temsirolimus erhielten [OR (95 %-KI): 2,616 (1,615; 4,237); $p < 0,0001$]. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat dagegen bei Studienteilnehmern unter Temsirolimus-Therapie häufiger auf als bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms (64,5 vs. 43,9 %, [OR (95 %-KI): 0,430 (0,266; 0,695); $p = 0,00006$]).

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gemessen mittels *Trial Outcome Index* zeigen sich auch in der Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,79 (1,26; 2,52); $p = 0,0010$] sowie in der Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,37 (0,27; 0,52); $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,1 Wochen und im Temsirolimus-Arm 29 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Ibrutinib-Arm 39 Wochen und im Temsirolimus-Arm 6,1 Wochen.

Der *FACT-Gesamtscore* unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,51 (1,10; 2,09); $p = 0,0111$], als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,45 (0,32; 0,62); $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6 Wochen, im Temsirolimus-Arm 15 Wochen, während die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Ibrutinib-Arm 19 Wochen und im Temsirolimus-Arm 6,1 Wochen betrug.

Sowohl die *Lymphom Subskala*, als auch der *Trial Outcome Index* und der *FACT-Gesamtscore* zeigten einen ähnlichen Verlauf der Verteilungskurven zwischen den Behandlungsgruppen. Durch die Verteilungskurven kann gezeigt werden, dass die Patienten im Ibrutinib-Arm in der Regel einen besseren Verlauf haben im Vergleich zu Patienten im Temsirolimus-Arm.

Subpopulation

Die Ergebnisse der Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien bestätigen die Ergebnisse der Gesamtpopulation.

Für die Subpopulation zeigte sich ebenfalls für die *Lymphom-Subskala* ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 3,74 (1,92; 7,28); $p = 0,0001$] sowie die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,25 (0,12; 0,52); $p = 0,0002$]. Im Ibrutinib-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 6,3 Wochen und im Temsirolimus-Arm 57 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, betrug im Temsirolimus-Arm 13 Wochen.

Auch für den *Trial Outcome Index* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber Temsirolimus (Zeit bis zur Verbesserung: [HR (95 %-KI): 1,96 (1,12; 3,45); p = 0,0190]; Zeit bis zur Verschlechterung: [HR (95 %-KI): 0,32 (0,17; 0,57); p = 0,0001]). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,1 Wochen und im Temsirolimus-Arm 18 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, betrug im Temsirolimus-Arm hingegen 7,1 Wochen.

Der *FACT-Gesamtscore* unterscheidet sich ebenfalls zwischen den Behandlungsgruppen mit statistisch signifikantem Effekt. Es zeigt sich eine Überlegenheit sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,83 (1,07; 3,15); p = 0,0282], als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,35 (0,20; 0,61); p = 0,0003]. Im Ibrutinib-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 6 Wochen, im Temsirolimus-Arm hingegen 19 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Ibrutinib-Arm 24 Wochen und im Temsirolimus-Arm 6,1 Wochen.

Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für mittlere Veränderung zur *Baseline*, FACT-Lym aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-Lym	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur <i>Baseline</i> MW (± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> ^a LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
MCL3001, Lymphom-Subskala						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	131	47,83 (8,50)	3,788 0,470	4,835 (3,515; 6,156); < 0,0001	0,806 (0,551; 1,061)
Temsirolimus	141	124	44,50 (9,66)	-1,047 0,593		
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	48	48,65 (8,93)	4,434 0,636	6,086 (4,232; 7,939); < 0,0001	1,199 (0,764; 1,635)
Temsirolimus	56	48	43,71 (8,43)	-1,651 0,821		
MCL3001, FACT-Lym <i>Trial Outcome Index</i>						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	131	87,43 (16,33)	4,517 0,922	9,214 (6,634; 11,794); < 0,0001	0,788 (0,533; 1,043)
Temsirolimus	141	124	80,08 (18,21)	-4,697 1,150		

FACT-Lym	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert (n)	Wert zur Baseline MW (\pm 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 \geq 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	48	89,58 (16,25)	5,998 1,259	10,873 (7,196; 14,549); < 0,0001	1,088 (0,659; 1,517)
Temsirolimus	56	48	80,13 (16,31)	-4,874 1,611		
MCL3001, FACT-Lym Total Score						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	131	127,99 (21,93)	5,126 1,165	10,442 (7,181; 13,704); < 0,0001	0,706 (0,453; 0,959)
Temsirolimus	141	124	118,34 (23,07)	-5,317 1,457		
Subpopulation \geq 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	48	131,80 (21,01)	6,707 1,502	12,508 (8,109; 16,907); < 0,0001	1,046 (0,618; 1,473)
Temsirolimus	56	48	117,76 (21,63)	-5,801 1,933		
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode.						
b: Dargestellt anhand von Hedges' g						
Quelle: [47]						

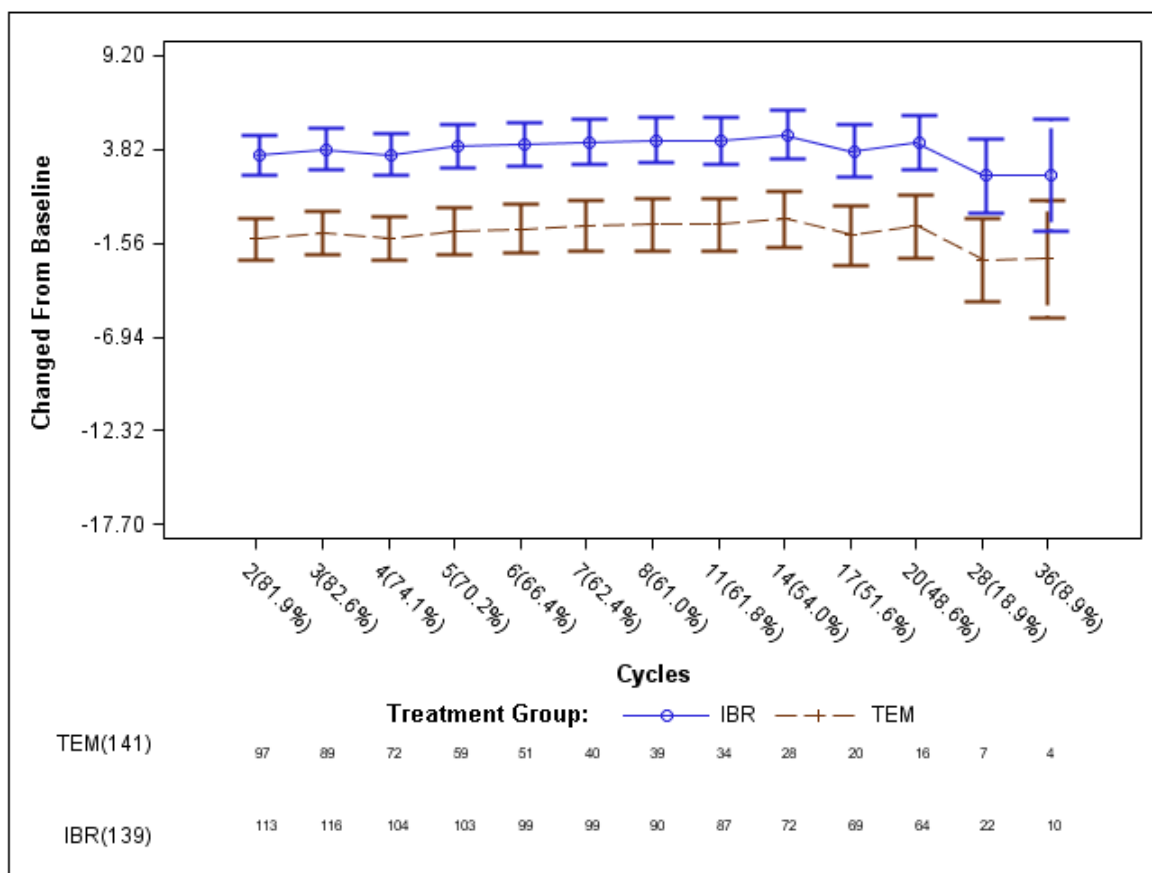
Gesamtpopulation

Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden zeigten bezogen auf den FACT-Lym im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Im Ibrutinib-Arm wurde für die Lymphom-Subskala, den *Trial Outcome Index* sowie den *FACT-Gesamtscore* jeweils eine Verbesserung der Ergebnisse dokumentiert, während sich die entsprechenden Werte im Temsirolimus-Arm deutlich verschlechterten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant und klinisch relevant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 4,835 (3,515; 6,156); $p < 0,0001$, 9,214 (6,634; 11,794); $p < 0,0001$, bzw. 10,442 (7,181; 13,704); $p < 0,0001$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Ergebnisse der Subpopulation sind mit jenen der Gesamtpopulation vergleichbar. Es wurde ebenfalls ein deutlicher Vorteil zugunsten der Interventions-Gruppe beobachtet. Bei Studienteilnehmern die mit Ibrutinib behandelt wurden, wurden jeweils für die Lymphom-Subskala, den *Trial Outcome Index* sowie den *FACT-Gesamtscore* eine Verbesserung der Werte berichtet. Die entsprechenden Werte des Temsirolimus-Arms verschlechterten sich. Die Gruppenunterschiede waren jeweils statistisch signifikant und klinisch relevant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 6,086 (4,232; 7,939); $p < 0,0001$, 10,873 (7,196; 14,549); $p < 0,0001$, bzw. 12,508 (8,109; 16,907); $p < 0,0001$].

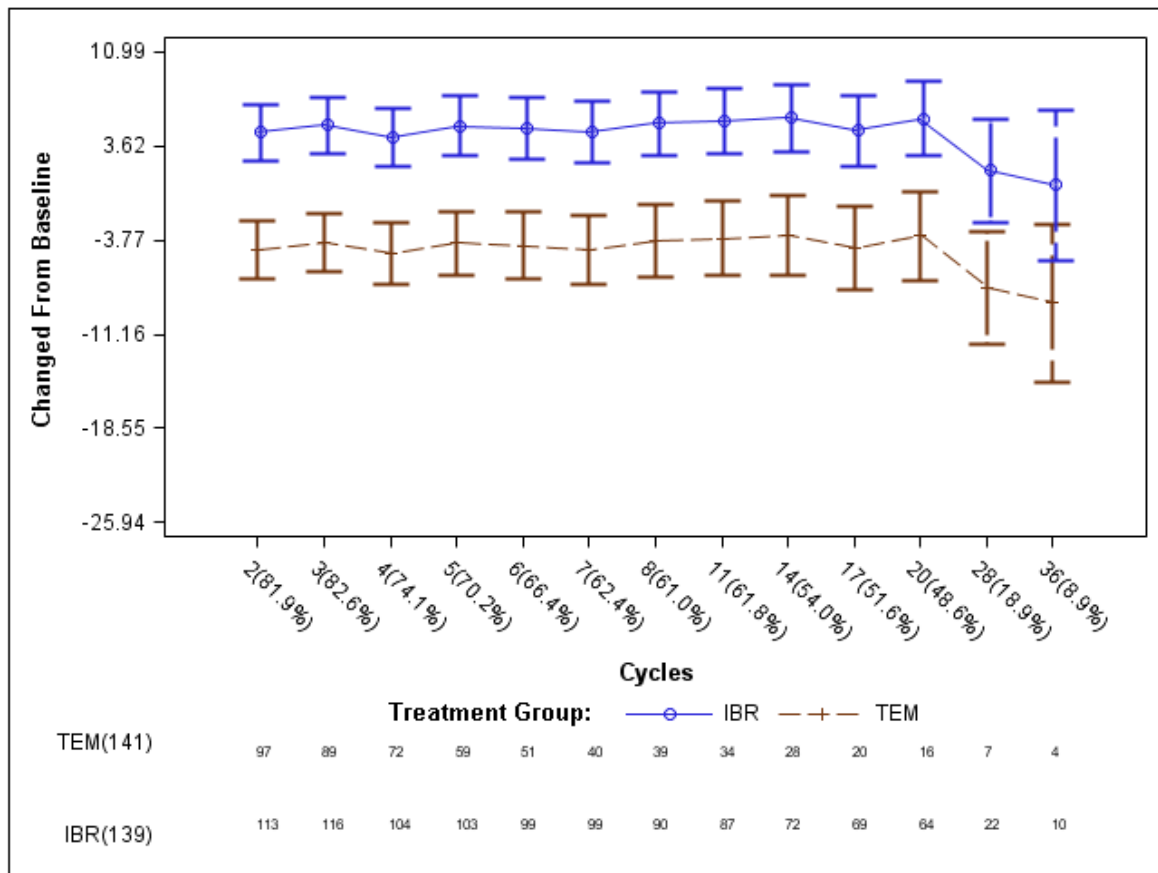
Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.



Compliance rates at cycles are given in (%)

Quelle: [47]

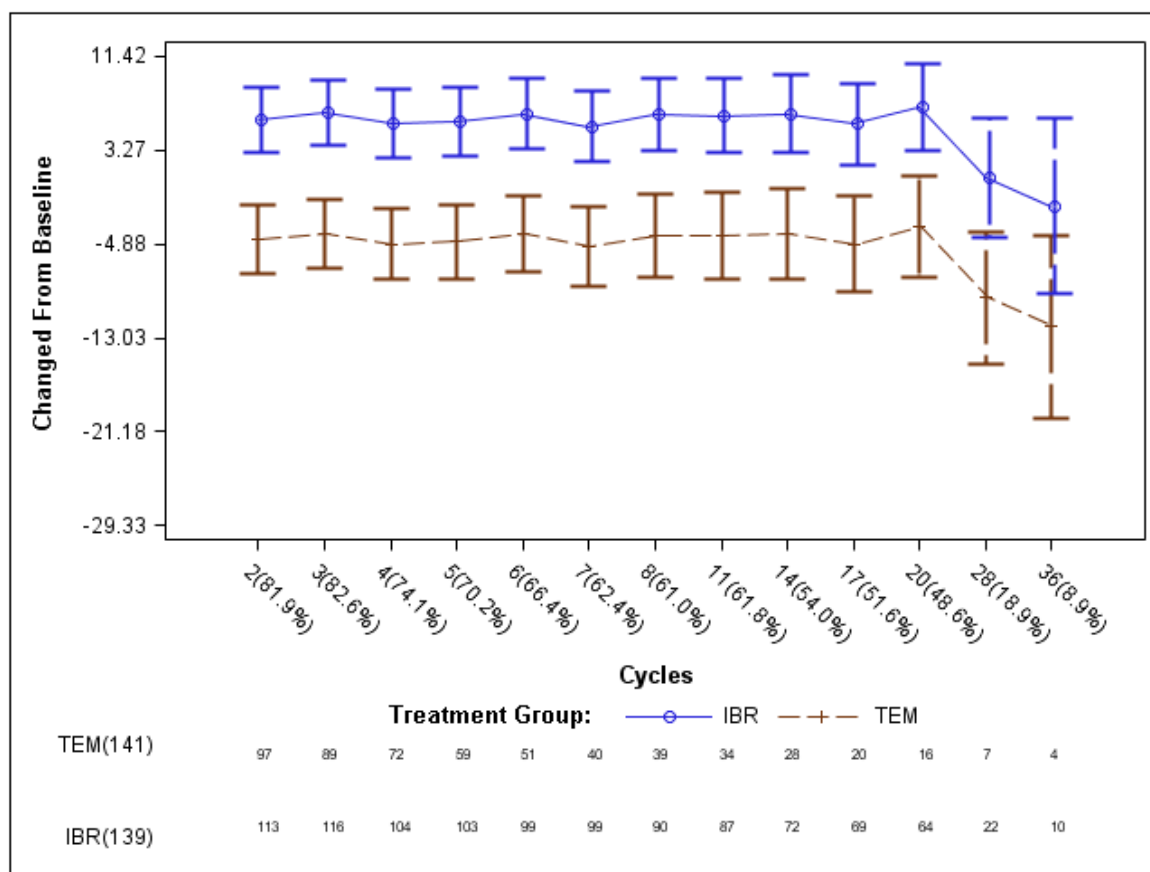
Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung der FACT-Lym Lymphom-Subskala zur *Baseline*, MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, MCL3001, Gesamtpopulation



Compliance rates at cycles are given in (%)

Quelle: [47]

Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung des FACT-Lym *Trial Outcome Index* zur *Baseline*, MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, Studie MCL3001, Gesamtpopulation



Compliance rates at cycles are given in (%)

Quelle: [47]

Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung des FACT-Lym Gesamtscores zur *Baseline*, MMRM-Analyse ohne zeitliche Interaktion, Studie MCL3001, Gesamtpopulation

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.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

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.

4.3.1.3.1.4 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 4-47: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
MCL3001	<p><u>unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>Die Schwere folgender unerwünschter Ereignisse (UE) wurden nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> (NCI CTC) (Version 4,0) klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Übersicht über Gesamthäufigkeiten unerwünschter Arzneimittelereignisse</u> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse • schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE CTC-Grad 3/4 • UE \geq CTC-Grad 5 • SUE \geq CTC-Grad 3 • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT)</u> <ul style="list-style-type: none"> • SUE • UE \geq CTC-Grad 3 • <u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung • intrakraniale Blutung • weitere maligne Erkrankungen <p>Schwere Blutung: Jede Blutung \geq CTC-Grad 3 oder jede Blutung mit folgender Konsequenz: intraokulare Blutung welche einen Sehverlust nach sich zieht, Notwendigkeit der Transfusion von ≥ 2 Einheiten roter Blutkörperchen oder der äquivalenten Mengen des an Vollblut, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Darüber hinaus wird jede intrakraniale Blutung (einschließlich Subduralhämatome/Blutungen, Epiduralhämatome/Blutungen und intrazerebraler Blutungen) jeglicher Schweregrade als als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse angesehen.</p> <p>Weitere maligne Erkrankungen: Alle neu auftretenden malignen Erkrankungen (einschließlich solide Tumore, Hauttumore und hämatologische Erkrankungen) werden während der Studienbehandlung und während der gesamten im Protokoll definierten Nachbeobachtung, einschließlich der Nachbeobachtung des OS erfasst.</p>

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

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

Tabelle 4-48: 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
MCL3001	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden unverblindet gemäß der NCI CTCAE-Kriterien von den behandelnden Prüfern klassifiziert und von diesen gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA 17.1 Version) kodiert. Die Datenanalyse erfolgte auf Basis der *Safety*-Population (Ibrutinib: n = 139; Temsirolimus: n = 139). Ein Abgleich des Studienprotokoll, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann weder eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, noch ein Einfluss auf Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Folglich ist das Verzerrungspotential des Endpunktes *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.

Im Folgenden wird eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt sowie jene unerwünschten Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, die bezogen auf den Schweregrad \geq Grad 3 mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % beobachtet wurden. Zudem werden die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse präsentiert.

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

Tabelle 4-49: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Zeit bis zum Ereignis (Wochen, Median) ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
MCL3001, jegliches UE							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	138 (99,3)	1,000 (0,062; 16,149); 1,0000	1,000 (0,980; 1,020); 1,0000	0,0000 (-0,0199; 0,0199); 1,0000	1,3	0,478 (0,364; 0,626); <0,0001
Temsirolimus	139	138 (99,3)				0,9	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	53 (98,1)	0,000 (0,000; I); 0,9589	0,981 (0,946; 1,018); 0,4909	-0,0185 (-0,0545; 0,0174); 0,3128	1,2	0,506 (0,332; 0,771); 0,0015
Temsirolimus	56	56 (100,0)				0,5	
MCL3001, jegliches SUE							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	67 (48,2)	0,686 (0,428; 1,101); 0,1188	0,838 (0,670; 1,048); 0,1492	-0,0935 (-0,2104; 0,0233); 0,1167	60,7	0,531 (0,381; 0,739); 0,0002
Temsirolimus	139	80 (57,6)				17,9	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	31 (57,4)	0,939 (0,440; 2,004); 0,8716	0,974 (0,709; 1,338); 1,0000	-0,0152 (-0,1996; 0,1692); 0,8715	27,3	0,579 (0,347; 0,965); 0,0359
Temsirolimus	56	33 (58,9)				12,0	

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

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Zeit bis zum Ereignis (Wochen, Median) ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
MCL3001, UE, die zum Therapieabbruch führten							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	18 (12,9)	0,356 (0,192; 0,658); 0,0010	0,439 (0,266; 0,725); 0,0011	-0,1655 (-0,2596; 0,0713); 0,0006	n. e.	0,266 (0,151; 0,468); <0,0001
Temsirolimus	139	41 (29,5)				n. e.	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	10 (18,5)	0,682 (0,273; 1,702); 0,4120	0,741 (0,360; 1,522); 0,4913	-0,0648 (-0,2184; 0,0888); 0,4082	n. e.	0,399 (0,174; 0,917); 0,0305
Temsirolimus	56	14 (25,0)				n. e.	
MCL3001, UE, die zum Tod führten							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	15 (10,8)	1,408 (0,622; 3,184); 0,4117	1,364 (0,650; 2,863); 0,5373	0,0288 (-0,0396; 0,0971); 0,4094	n. e.	0,834 (0,377; 1,846); 0,6542
Temsirolimus	139	11 (7,9)				n. e.	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	7 (13,0)	1,241 (0,389; 3,963); 0,7153	1,210 (0,434; 3,370); 0,7741	0,0225 (-0,0983; 0,1433); 0,7152	n. e.	0,635 (0,206; 1,959); 0,4298
Temsirolimus	56	6 (10,7)				n. e.	

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

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Zeit bis zum Ereignis (Wochen, Median) ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
MCL3001, jegliches UE CTC-Grad 3/4							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	71 (51,1)	0,338 (0,203; 0,563); < 0,0001	0,676 (0,560; 0,816); < 0,0001	-0,2446 (-0,3542; -0,1350); < 0,0001	48,0	0,279 (0,201; 0,387); < 0,0001
Temsirolimus	139	105 (75,5)				2,9	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	25 (46,3)	0,287 (0,128; 0,644); 0,0025	0,617 (0,446; 0,854); 0,0032	-0,2870 (-0,4618; -0,1123); 0,0013	57,1	0,273 (0,160; 0,468); < 0,0001
Temsirolimus	56	42 (75,0)				2,9	
MCL3001, SUE ≥ CTC-Grad 3							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	63 (45,3)	0,866 (0,540; 1,387); 0,5483	0,926 (0,722; 1,189); 0,6309	-0,0360 (-0,1533; 0,0813); 0,5477	82,9	0,607 (0,428; 0,862); 0,0052
Temsirolimus	139	68 (48,9)				30,3	

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

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Zeit bis zum Ereignis (Wochen, Median) ^b	HR (95 %-KI); p-Wert ^c
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	29 (53,7)	0,870 (0,410; 1,846); 0,7168	0,940 (0,672; 1,315); 0,8480	-0,0344 (-0,2201; 0,1513); 0,7166	52,1	0,595 (0,354; 0,999); 0,0496
Temsirolimus	56	32 (57,1)				14,3	
<p>a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i>. b: Basiert auf Kaplan Meier-Methode. c: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis des stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Quelle: [47]</p>							

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

Tabelle 4-50: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse \geq CTC Grad 3 und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001, UE \geq CTC-Grad 3						
Neutropenie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	18 (12,9)	0,750 (0,385; 1,462); 0,3987	0,783 (0,442; 1,384); 0,4990	-0,0360 (-0,1192; 0,0473); 0,3971	0,454 (0,242; 0,852); 0,0139
Temsirolimus	139	23 (16,5)				
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	7 (13,0)	1,043 (0,340; 3,200); 0,9419	1,037 (0,390; 2,760); 1,0000	0,0046 (-0,1200; 0,1292); 0,9420	0,582 (0,200; 1,698); 0,3221
Temsirolimus	56	7 (12,5)				
Thrombozytopenie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	13 (9,4)	0,140 (0,072; 0,271); <0,0001	0,220 (0,127; 0,383); <0,0001	-0,3309 (-0,4263; -0,2356); <0,0001	0,144 (0,078; 0,266); <0,0001
Temsirolimus	139	59 (42,4)				
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	6 (11,1)	0,108 (0,040; 0,294); <0,0001	0,207 (0,094; 0,458); <0,0001	-0,4246 (-0,5798; -0,2694); <0,0001	0,127 (0,052; 0,312); <0,0001
Temsirolimus	56	30 (53,6)				

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

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Anämie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	11 (7,9)	0,341 (0,162; 0,716); 0,0045	0,393 (0,204; 0,758); 0,0052	-0,1223 (-0,2027; -0,0419); 0,0029	0,257 (0,126; 0,524); 0,0002
Temsirolimus	139	28 (20,1)				
Subpopulation ≥ 3 Vorthherapien						
Ibrutinib	54	6 (11,1)	0,575 (0,193; 1,710); 0,3197	0,622 (0,243; 1,594); 0,4194	-0,0675 (-0,1982; 0,0633); 0,3118	0,419 (0,150; 1,173) 0,0977
Temsirolimus	56	10 (17,9)				
Pneumonie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	11 (7,9)	1,241 (0,498; 3,097); 0,6430	1,222 (0,523; 2,857); 0,8171	0,0144 (-0,0463; 0,0751); 0,6424	0,649 (0,263; 1,602); 0,3488
Temsirolimus	139	9 (6,5)				
Subpopulation ≥ 3 Vorthherapien						
Ibrutinib	54	3 (5,6)	1,039 (0,200; 5,388) 0,9635	1,037 (0,219; 4,916); 1,0000	0,0020 (-0,0829; 0,0869); 0,9635	0,482 (0,093; 2,489); 0,3835
Temsirolimus	56	3 (5,4)				
Hypokalämie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	8 (5,8)	0,646 (0,256; 1,634); 0,3563	0,667 (0,281; 1,580); 0,4872	-0,0288 (-0,0894; 0,0319); 0,3524	0,381 (0,151; 0,960); 0,0407
Temsirolimus	139	12 (8,6)				

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

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	1 (1,9)	0,333 (0,034; 3,308); 0,3481	0,346 (0,037; 3,221); 0,6183	-0,0351 (-0,1041; 0,0340); 0,3199	0,225 (0,022; 2,317) 0,2101
Temsirolimus	56	3 (5,4)				
Hyperglykämie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	1 (0,7)	0,093 (0,012; 0,740) 0,0248	0,100 (0,013; 0,771); 0,0102	-0,0647 (-0,1099; -0,0196); 0,0050	0,056 (0,007; 0,447) 0,0066
Temsirolimus	139	10 (7,2)				
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); 0,9432	0,4956	-0,0357 (-0,0843; 0,0129); 0,1498	n. b.
Temsirolimus	56	2 (3,6)				
Hypertriglyceridämie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); 0,9363	0,0001820	-0,0935 (-0,1419; -0,0451); 0,0002	n. b.
Temsirolimus	139	13 (9,4)				
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); 0,9468	0,1184	-0,0714 (-0,1389; -0,0040); 0,0379	n. b.
Temsirolimus	56	4 (7,1)				

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

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Reduzierte Neutrophilzahl						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	7 (5,0)	1,421 (0,440; 4,590); 0,5569	1,400 (0,455; 4,305); 0,7694	0,0144 (-0,0334; 0,0621); 0,5548	0,708 (0,220; 2,280); 0,5633
Temsirolimus	139	5 (3,6)				
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	2 (3,7)	0,500 (0,088; 2,850); 0,4350	0,519 (0,099; 2,715); 0,6790	-0,0344 (-0,1186; 0,0498); 0,4233	0,146 (0,026; 0,832); 0,0302
Temsirolimus	56	4 (7,1)				
Reduzierte Blutplättchenanzahl						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	2 (1,4)	0,092 (0,021; 0,404); 0,0016	0,105 (0,025; 0,443); 0,0001297	-0,1223 (-0,1827; -0,0619); <0,0001	0,073 (0,017; 0,320); 0,0005
Temsirolimus	139	19 (13,7)				
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	2 (3,7)	0,177 (0,037; 0,850); 0,0305	0,207 (0,048; 0,903); 0,0290	-0,1415 (-0,2538; -0,0293); 0,0135	0,129 (0,027; 0,619); 0,0105
Temsirolimus	56	10 (17,9)				
Fatigue						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	6 (4,3)	0,582 (0,206; 1,648); 0,3079	0,600 (0,224; 1,606); 0,4408	-0,0288 (-0,0834; 0,0259); 0,3020	0,384 (0,136; 1,079); 0,0695
Temsirolimus	139	10 (7,2)				

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

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	2 (3,7)	0,500 (0,088; 2,850); 0,4350	0,519 (0,099; 2,715); 0,6790	-0,0344 (-0,1186; 0,0498); 0,4233	0,362 (0,065; 2,026); 0,2473
Temsirolimus	56	4 (7,1)				
SUE						
Pneumonie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	12 (8,6)	1,365 (0,556; 3,351); 0,4973	1,333 (0,580; 3,063); 0,6509	0,0216 (-0,0405; 0,0837); 0,4956	0,699 (0,288; 1,694); 0,4275
Temsirolimus	139	9 (6,5)				
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	4 (7,4)	1,413 (0,301; 6,632); 0,6610	1,383 (0,324; 5,892); 0,7137	0,0205 (-0,0709; 0,1119); 0,6602	0,597 (0,128; 2,784); 0,5113
Temsirolimus	56	3 (5,4)				
Pyrexie						
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	139	3 (2,2)	0,416 (0,105; 1,643); 0,2107	0,429 (0,113; 1,624); 0,3347	-0,0288 (-0,0724; 0,0149); 0,1963	0,295 (0,075; 1,168); 0,0822
Temsirolimus	139	7 (5,0)				
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien						
Ibrutinib	54	2 (3,7)	0,500 (0,088; 2,850); 0,4350	0,519 (0,099; 2,715); 0,6790	-0,0344 (-0,1186; 0,0498); 0,4233	0,296 (0,050; 1,749); 0,1794
Temsirolimus	56	4 (7,1)				
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> .						
b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis des stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren						
Quelle: [47, 24]						

Nahezu sämtliche Teilnehmer beider Studienarme berichteten im Verlauf der Therapie ein unerwünschtes Ereignis (UE). Jedoch trat dieses bei den Studienteilnehmern im Temsirolimus-Arm deutlich früher auf (1,3 Wochen) als bei Teilnehmern im Ibrutinib-Arm (0,9 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,478 (0,364; 0,626); $p < 0,0001$]. Für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien waren die Ergebnisse vergleichbar.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) trat bei Studienteilnehmern unter Temsirolimus-Therapie häufiger auf, als bei Teilnehmern, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten (57,6 vs. 48,2 %). Auch hier trat ein solches Ereignis im Temsirolimus-Arm deutlich früher auf (17,9 Wochen), als im Ibrutinib-Arm (60,7 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,531 (0,381; 0,739); $p = 0,0002$]. Für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien war hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines SUE kein Unterschied zwischen den Studienarmen zu beobachten. Jedoch war auch hier der Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses abhängig vom Therapiearm [HR (95 %-KI): 0,579 (0,347; 0,965); 0,0359].

Die Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms beendeten ihre Therapie aufgrund von Nebenwirkungen häufiger im Vergleich zu Patienten im Ibrutinib-Arm (29,5 vs. 12,9 %) [OR (95 %-KI): 0,356 (0,192; 0,658); $p = 0,0010$]. Dennoch lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor [HR (95 %-KI): 0,266 (0,151; 0,468); $p < 0,0001$]. Auch in der Subpopulation der vorbehandelten Patienten mit \geq drei Therapien traten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, häufiger bei Studienteilnehmern unter der Therapie mit Temsirolimus auf-. Hier war der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant. Diese Nebenwirkungen traten, vergleichbar zur Gesamtpopulation, im Temsirolimus-Arm wesentlich früher auf, als im Ibrutinib-Arm [HR (95 %-KI): 0,399 (0,174; 0,917); 0,0305].

Bei 10,8 % der Teilnehmer im Ibrutinib-Arm und bei 7,9 % der Studienteilnehmer, die Temsirolimus erhielten, trat ein UE auf, welches zum Tod führte. Ähnlich verhielt es sich für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien (13,0 vs. 10,7 %). Hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis bestand zwischen den Therapiearmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein UE mit einem CTC-Schweregrad 3/4 trat häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Teilnehmern des Temsirolimus-Arms auf mit statistisch signifikantem Effekt [OR (95 %-KI): 0,338 (0,203; 0,563); $p < 0,0001$]. Weiterhin traten solche Ereignisse im Temsirolimus-Arm deutlich früher auf, als im Ibrutinib-Arm (2,9 Wochen gegenüber 48 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,279 (0,201; 0,387); $p < 0,0001$]. In der Subpopulation der Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien bestand ebenfalls ein Unterschied in der Häufigkeit [OR (95 %-KI): 0,287 (0,128; 0,644); $p = 0,0025$] und in der Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen [HR (95 %-KI): 0,273 (0,160; 0,468); $p < 0,0001$] mit einem CTC-Schweregrad $\geq 3/4$ im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subpopulation mit mindestens drei Vortherapien zeigt sich hinsichtlich eines UE mit einem CTC-Schweregrad von 5 weder für die Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen noch für die Häufigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied.

SUE mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 wurden in beiden Behandlungsarmen annähernd mit gleicher Häufigkeit berichtet (45,3 vs. 48,9 %). Jedoch lag auch hier die mediane Dauer bis zum Ereignis bei 82,9 Wochen für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie, während sie für Teilnehmer des Temsirolimus-Arm bei 30,3 Wochen lag [HR (95 %-KI): 0,607 (0,428; 0,862); $p = 0,0052$]. Bei Studienteilnehmern mit mindestens drei Vortherapien traten diese Nebenwirkungen in beiden Studienarmen häufiger auf als in der Gesamtpopulation (53,7 bzw. 57,1 %). Hinsichtlich der Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen waren die Ergebnisse mit der Gesamtpopulation vergleichbar.

Für die Gesamtpopulation waren die häufigsten UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 (berichtet bei $\geq 5\%$ der Teilnehmer je Studienarm) in beiden Therapiearmen Neutropenie (12,9 vs. 16,5 %), Thrombozytopenie (9,4 vs. 42,4 %) und Anämie (7,9 vs. 20,1 %), Pneumonie (7,9 vs. 6,5 %), Hypokalämie (5,8 vs. 8,6 %), Hyperglykämie (0,7 vs. 7,2 %), Hypertriglyceridämie (0,0 vs. 9,4 %); Reduzierte Neutrophilzahl (5,0 vs. 3,6 %), Reduzierte Blutplättchenanzahl (1,4 vs. 13,7 %) und Fatigue (4,3 vs. 7,2 %). Die Subpopulation zeigte dieselben unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 . Diese waren in beiden Therapiearmen: Neutropenie (13,0 vs. 12,5 %), Thrombozytopenie (11,1 vs. 53,6 %) und Anämie (11,1 vs. 17,9 %), Pneumonie (5,6 vs. 5,4 %), Hypokalämie (1,9 vs. 5,4 %), Hyperglykämie (0,0 vs. 3,6 %), Hypertriglyceridämie (0,0 vs. 7,1 %); Reduzierte Neutrophilzahl (3,7 vs. 7,1 %), Reduzierte Blutplättchenanzahl (13,7 vs. 17,9 %) und Fatigue (3,7 vs. 7,1 %).

Zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe ließen sich statistisch signifikante Unterschiede für die Gesamtpopulation finden. Die UE mit CTC-Grad ≥ 3 welche häufiger im Temsirolimus-Arm auftraten als im Ibrutinib-Arm waren Thrombozytopenie [OR (95 %-KI): 0,140 (0,072; 0,271); $p < 0,0001$], Anämie [OR (95 %-KI): 0,341 (0,162; 0,716); $p = 0,0045$], Hyperglykämie [OR (95 %-KI): 0,093 (0,012; 0,740); $p = 0,0248$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [OR (95 %-KI): 0,092 (0,021; 0,404); $p = 0,0016$]. Eine Hypertriglyceridämie als UE mit CTC-Grad ≥ 3 trat im Temsirolimus-Arm bei 9,4 % der Studienteilnehmer auf, während dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm nicht beobachtet wurde.

Auch für die Subpopulation ließen sich zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede finden. Die UE mit CTC-Grad ≥ 3 (berichtet bei $\geq 5\%$ der Teilnehmer je Studienarm) welche im Temsirolimus-Arm häufiger auftraten als im Ibrutinib-Arm waren Thrombozytopenie [OR (95 %-KI): 0,108 (0,040, 0,294; $p < 0,0001$]; Reduzierte Blutplättchenanzahl [OR (95 %-KI): 0,177 (0,037; 0,850); $p = 0,0305$]. Eine Hyperglykämie sowie eine Hypertriglyceridämie als unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 trat im Ibrutinib-Arm nicht auf. Im Temsirolimus-Arm trat die Hyperglykämie hingegen bei 3,6 % und die Hypertriglyceridämie bei 9,4 % der Studienteilnehmer auf.

Es wurden keine UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 beobachtet, die statistisch signifikant häufiger im Ibrutinib-Arm als im Temsirolimus-Arm auftraten, weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation mit ≥ 3 Vortherapien.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines UE \geq CTC-Grad 3 (berichtet bei $\geq 5\%$ der Teilnehmer je Studienarm) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation für Neutropenie [HR (95 %-KI): 0,454 (0,242; 0,852); $p = 0,0139$], Thrombozytopenie [HR (95 %-KI): 0,144 (0,078; 0,266); $p < 0,0001$], Anämie [HR (95 %-KI): 0,257 (0,126; 0,524); $p = 0,0002$], Hypokalämie [HR (95 %-KI): 0,381 (0,151; 0,960); $p = 0,0407$], Hyperglykämie [HR (95 %-KI): 0,056 (0,007; 0,447); $p = 0,0066$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [HR (95 %-KI): 0,073 (0,017; 0,320); $p = 0,0005$]. Diese statistisch signifikanten Unterschiede waren abgesehen von Hyperglykämie und der reduzierten Blutplättchenanzahl zugunsten von Temsirolimus. Die Hyperglykämie sowie die Anzahl reduzierter Blutplättchen waren jedoch zugunsten von Ibrutinib.

Für die Subpopulation mit ≥ 3 Vortherapien zeigten sich hingegen statistisch signifikante Unterschiede für Thrombozytopenie [HR (95 %-KI): 0,144 (0,078; 0,266); $p = <0,0001$], reduzierte Neutrophilzahl [HR (95 %-KI): 0,146 (0,026; 0,832); $p = 0,0302$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [HR (95 %-KI): 0,129 (0,027; 0,619); $p = 0,0105$]. Diese statistisch signifikanten Unterschiede waren zugunsten Temsirolimus.

Als häufigste SUE traten Pneumonie (8,6 vs. 6,5 %) und Pyrexie (2,2 vs. 5,0 %) in der Gesamtpopulation auf. Die Häufigkeit des Auftretens dieser unerwünschten Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Therapiearmen. Auch für die Subpopulation traten als häufigste SUE Pneumonie (7,4 vs. 5,4 %) und Pyrexie (3,7 und 7,1 %) auf. Auch hier unterschied sich die Häufigkeit des Auftretens dieser SUE nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse der Subpopulation waren weitgehend mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

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

Tabelle 4-51: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Zeit bis zum Ereignis (Wochen, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001, schwere Blutung							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	14 (10,1)	1,618 (0,676; 3,872); 0,2799	1,556 (0,696; 3,475) 0,3843	0,0360 (-0,0287; 0,1006) 0,2753	k. A.	0,929 (0,393; 2,195) 0,8660
Temsirolimus	139	9 (6,5)				k. A.	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	5 (9,3)	1,041 (0,284; 3,819) 0,9519	1,037 (0,318; 3,381) 1,0000	0,0033 (-0,1042; 0,1108) 0,9519	k. A.	0,585 (0,161; 2,124) 0,4154
Temsirolimus	56	5 (8,9)				k. A.	
MCL3001, intrakranielle Blutung							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	2 (1,4)	n. b.	n. b.	0,0144 (-0,0054; 0,0342) 0,1543	k. A.	n. b. (0,000; n. b.) 0,9968
Temsirolimus	139	0 (0)				k. A.	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	1 (1,9)	n. b.	n. b.	0,0185 (-0,0174; 0,0545) 0,3128	k. A.	n. b. (0,000; n. b.) 0,9981
Temsirolimus	56	0 (0)				k. A.	

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

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	Zeit bis zum Ereignis (Wochen, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
MCL3001, weitere Malignome							
Gesamtpopulation							
Ibrutinib	139	5 (3,6)	1,259 (0,331; 4,792); n. b.	1,250 (0,343; 4,557); 1,000	0,0072 (-0,0344; 0,0488); 0,7347	k. A.	0,468 (0,123; 1,776); 0,2642
Temsirolimus	139	4 (2,9)				k. A.	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien							
Ibrutinib	54	2 (3,7)	n. b.	n. b.	0,0370 (-0,0133; 0,0874); 0,1495	k. A.	n. b. (0,00; n. b.); 0,9973
Temsirolimus	56	0 (0,0)				k. A.	
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis des stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Quelle: [47, 24]							

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse (Tabelle 4-51) zeigten sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder für die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem UE von besonderem Interesse, noch für die Zeit bis zum Auftreten.

Die Ergebnisse der Subpopulation waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

Tabelle 4-52: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis	Expositionsadjustierte Inzidenzrate ^a	Differenz ^b (95 %-KI); p-Wert ^c
MCL3001, jegliches UE				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	139	138	70,018	-288,7 (-349,66; -227,71); <0,0001
Temsirolimus	139	138	358,700	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien				
Ibrutinib	54	53	219,481	k. A.
Temsirolimus	56	56	k. A.	
MCL3001, jegliches SUE				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	139	67	4,613	-7,636 (-10,539; -4,734); <0,0001
Temsirolimus	139	80	12,250	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien				
Ibrutinib	54	31	8,735	-19,631 (-29,786; -9,476) 0,0002
Temsirolimus	56	33	28,366	
MCL3001, UE, die zum Therapieabbruch führten				
Gesamtpopulation, UE				
Ibrutinib	139	18	0,975	-3,921 (-5,486; -2,356); <0,0001
Temsirolimus	139	41	4,896	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien				
Ibrutinib	54	10	1,779	-3,561 (-6,568; -0,555), 0,0203
Temsirolimus	56	14	5,340	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis	Expositions-adjustierte Inzidenzrate ^a	Differenz ^b (95 %-KI); p-Wert ^c
MCL3001, UE, die zum Tod führten				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	139	15	0,811	-0,488 (-1,359; 0,383); 0,2720
Temsirolimus	139	11	1,299	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien				
Ibrutinib	54	7	1,207	-0,915 (-2,834; 1,004); 0,3499
Temsirolimus	56	6	2,122	
MCL3001, jegliches UE \geq CTC-Grad 3				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	139	94	8,309	-46,669 (-56,607; -36,730); <0,0001
Temsirolimus	139	121	54,977	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien				
Ibrutinib	54	36	12,275	-263,94 (-339,85; -188,03) <0,0001
Temsirolimus	56	51	276,212	
MCL3001, SUE \geq CTC-Grad 3				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	139	63	4,195	-5,466 (-7,985; -2,947); <0,0001
Temsirolimus	139	68	9,661	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien				
Ibrutinib	54	29	7,595	-17,252 (-26,294; -8,210); 0,0002
Temsirolimus	56	32	24,847	
MCL3001, UE von besonderem Interesse: schwere Blutung				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	139	14	0,786	-0,291 (-1,106; 0,524); 0,4838
Temsirolimus	139	9	1,077	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien				
Ibrutinib	54	5	0,843	-1,084 (-2,927; 0,759); 0,2491
Temsirolimus	56	5	1,926	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (<i>Safety</i> -Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis	Expositions-adjustierte Inzidenzrate ^a	Differenz ^b (95 %-KI); p-Wert ^c
MCL3001, UE von besonderem Interesse: intrakranielle Blutung				
Gesamtpopulation				
Ibrutinib	139	2	0,108	0,108 (-0,042; 0,259); 0,1573
Temsirolimus	139	0	0,000	
Subpopulation ≥ 3 Vortherapien				
Ibrutinib	54	1	0,161	0,161 (-0,155; 0,478); 0,3173
Temsirolimus	56	0	0,000	
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 (Ibrutinib) – EAIR (Temsirolimus): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib. c: Konfidenzintervall und p-Wert basieren auf der Wald-Methode (<i>Normal Approximation</i>). Quelle: [24]				

Bei der Ergebnisinterpretation ist zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger, als diejenigen der Kontroll-Gruppe behandelt wurden. Diese verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus geht mit einer verlängerten Berichtsperiode von UE einher. Tabelle 4-52 zeigte diejenigen Ergebnisse die nicht für die Behandlungsdauer adjustiert wurden. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der UE abschätzen zu können, 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 sind im SAP präspezifiziert [3].

Gesamtpopulation

Bei der Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten wurden bei denjenigen Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden über alle sicherheitsbezogenen Endpunkte hinweg eine geringere Inzidenzrate beobachtet. In den Kategorien jegliches UE [Differenz EAIR (95 %-KI): -288,7 (-349,66; -227,71); $p < 0,0001$], jegliches SUE [Differenz EAIR (95 %-KI): -7,636 (-10,539; -4,734); $p < 0,0001$], UE die zum Therapieabbruch führten [Differenz EAIR (95 %-KI): -3,921 (-5,486; -2,356); $p < 0,0001$] und SUE \geq CTC-Grad 3 [Differenz EAIR (95 %-KI): -5,466 (-7,985; -2,947); $p < 0,0001$] war der Unterschied jeweils statistisch signifikant (Tabelle 4-52).

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Über Berücksichtigung der verlängerten Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus wiesen Teilnehmer des Ibrutinib-Arms bei allen sicherheitsbezogenen Kategorien eine geringere Inzidenzrate auf. Die Differenzen für die Endpunkte jegliches SUE [Differenz EAIR (95 %-KI): -19,631 (-29,786; -9,476); $p = 0,0002$], UE die zum Therapieabbruch führen [Differenz EAIR (95 %-KI): -3,561 (-6,568; -0,555); $p = 0,0203$], UE \geq CTC-Grad 3 [Differenz EAIR (95 %-KI): -263,94 (-339,85; -188,03); $p < 0,0001$] sowie $SUE \geq$ CTC-Grad 3 [Differenz EAIR (95 %-KI): -17,252 (-26,294; -8,210); $p = 0,0002$] waren statistisch signifikant (Tabelle 4-52).

Die Ergebnisse der Subpopulation waren weitgehend mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

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.

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Lebensqualität und Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen für die Gesamt- sowie für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien durchgeführt. Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, Anzahl an Vortherapien (IWRS), MIPI (IWRS), vorherige Lenalidomid-Therapie, vorherige Bortezomib-Therapie, RAI-Stadium, Extranodal zur *Baseline*, *ECOG Performance*-Status zur *Baseline*, Tumormasse (*Bulky Disease*) ≥ 5 cm und ≥ 10 cm, blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, Verwendung von CYP3A4-Inhibitoren und Verwendung von CYP3A4-Induktoren dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im Folgenden getrennt nach der Gesamtpopulation und nach der Subpopulation ≥ 3 Vortherapien dargestellt. Die Stratifikation hinsichtlich der Subpopulation erfolgte anhand der Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3). Die Ergebnisse der Interaktionstests der Gesamtpopulation sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Die Ergebnisse der Interaktionstests der Subpopulation ≥ 3 Vortherapien befinden sich in Modul 5 des Dossiers.

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.

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

Mortalität und Morbidität

Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate (p-Werte) Studie MCL3001

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben (OS)	Gesamtüberleben (OSc)	Progressionsfreies Überleben (PFS)^a	Progressionsfreies Überleben (PFS)^b	Gesamtansprechen (ORR)^a	Gesamtansprechen (ORR)^b
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3829	0,3748	0,5101	0,4286	0,7819	0,0184
Geschlecht (m, w)	0,5364	0,5819	0,7648	0,8578	0,1229	0,8642
Ethnizität (Kaukasisch vs. asiatisch vs. andere vs. unbekannt)	0,9127	0,9045	0,6144	0,4591	0,2102	0,1744
Region (Asien vs. EU vs. Andere)	0,4942	0,5098	0,8807	0,8188	0,4131	0,1864
Vorherige Therapie mit Lenalidomid (nein vs. ja)	0,4395	0,6394	0,6278	0,3600	0,3009	0,2994
Vorherige Therapie mit Bortezomib (nein vs. ja)	0,8570	0,9216	0,1745	0,1711	0,3233	0,0746
RAI-Stadium (I-III vs. IV)	0,7055	0,6948	0,9280	0,5803	0,7320	0,9774
Extranodal (nein vs. ja)	0,9508	0,8881	0,7987	0,4162	0,2729	0,2465
ECOG-Performance Status zur Baseline (0 vs. 1 vs. 2)	0,0544	0,0511	0,0231	0,0072	0,2013	0,3834

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

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben (OS)	Gesamtüberleben (OSc)	Progressionsfreies Überleben (PFS) ^a	Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b	Gesamtansprechen (ORR) ^a	Gesamtansprechen (ORR) ^b
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (≥ 5 cm) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,2181	0,3867
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (≥ 10 cm) (< 10 cm vs. ≥ 10 cm)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,8405	0,2570
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (nein vs. ja)	0,6882	0,6655	0,1080	0,0132	0,9690	0,5405
Refraktäre Erkrankung (nein vs. ja)	0,1705	0,2389	0,6071	0,4750	0,1361	0,3253
Verwendung von CYP3A4 Inhibitoren (nein vs. ja)	0,2169	0,1809	0,8478	0,9474	0,4750	0,0907
Verwendung von CYP3A4 Induktoren (nein vs. ja)	0,6649	0,6263	0,9939	0,9364	0,5176	0,7826
MIPI (IWRS) (low risk (0-3) vs. intermediate risk (4-5) vs. high risk (6-11))	0,4172	0,4298	0,8443	0,6714	0,4357	0,3371
Vortherapien (IWRS) (< 3 vs. ≥ 3)	0,7841	0,7488	0,5065	0,3370	0,0599	0,3657
a: Auswertung durch Prüfarzt b: Auswertung durch IRC						

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 Subgruppe Alter lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) (p = 0,0184) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation ergab für die Subgruppe Geschlecht bei dem Endpunkt Gesamtansprechen (ORR INV) (p = 0,1229) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Einen weiteren Hinweis für eine Effektmodifikation ergab sich bei dem Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) für die Subgruppe Ethnizität (p = 0,1744).

Region

Für die Subgruppe Region ergab sich bei dem Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) (p = 0,1864) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorherige Therapie mit Bortezomib

Für die Subgruppe Vortherapie mit Bortezomib zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS INV) (p = 0,1745), Progressionsfreies Überleben (PFS IRC) (p = 0,1711) und Gesamtansprechen (IRC) (p = 0,0746) Hinweise auf eine Effektmodifikation auf.

ECOG-Performance Status zur Baseline

Die Subgruppe ECOG zur *Baseline* zeigte für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) (p = 0,0544) und Gesamtüberleben mit Zensierung bei *Cross-over* (OSc) (p = 0,0511) einen Hinweis für eine Effektmodifikation. Zudem lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation hinsichtlich der Subgruppe ECOG zur *Baseline* für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS INV) (p = 0,0231) und Progressionsfreies Überleben (PFS IRC) (p = 0,0072) Belege auf Effektmodifikation.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Ein Hinweis auf Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Blastoide Vorgeschichte bei dem Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS INV) (p = 0,1080). Des Weiteren zeigte sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS IRC) bei der der Subgruppe Blastoide Vorgeschichte (p = 0,0132) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppe refraktäre Erkrankung lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Gesamtüberleben (OS) ($p = 0,1705$) und Gesamtansprechen (ORR INV) ($p = 0,1361$) Hinweise auf einen modifizierten Effekt.

Verwendung von CYP3A4-Inhibitoren

Hinweise auf Effektmodifikation zeigten sich für die Subgruppe Verwendung von CYP3A4-Inhibitoren bei den Endpunkten Gesamtüberleben (OSc) ($p = 0,1809$) und Gesamtansprechen (IRC) ($p = 0,0907$).

Vorthérapien (IWRs)

Ein weiter Hinweis auf Effektmodifikation ergab sich bei der Subgruppe Vorthérapien (IWRs) für den Endpunkt Gesamtansprechen (ORR INV) ($p = 0,0599$).

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

Tabelle 4-54: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib		Temsirolimus		HR (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
MCL3001					
Gesamtüberleben					
<i>ECOG-Performance Status zur Baseline</i>					
0	67	n. e. (23,08; n. e.)	67	n. e. (16,39; n. e.)	0,74 (0,42; 1,32) 0,3079
1	71	18,59 (10,85; n. e.)	72	19,97 (6,95; n. e.)	0,87 (0,55; 1,38) 0,5464
2	1	0,23 (n. e.; n. e.)	2	10,97 (2,13; 19,80)	n. b. (0,00; n. b.) 0,9990
Refraktäre Erkrankung					
Nein	103	n. e. (18,59; n. e.)	94	24,03 (19,80; n. e.)	0,97 (0,62; 1,52) 0,8826
Ja	36	19,05 (8,03; n. e.)	47	12,59 (6,95; 21,21)	0,65 (0,35; 1,18) 0,1579

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

Subgruppe	Ibrutinib		Temsirolimus		HR (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
Gesamtüberleben, zensiert					
<i>ECOG-Performance Status zur Baseline</i>					
0	67	n. e. (23,08; n. e.)	67	n. e. (16,92; n. e.)	0,74 (0,41; 1,32) 0,3019
1	71	18,59 (10,85; n. e.)	72	19,97 (6,95; n. e.)	0,84 (0,53; 1,34) 0,4712
2	1	0,23 (n. e.; n. e.)	2	10,97 (2,13; 19,80)	n. b. (0,00; n. e.) 0,9990
Verwendung von CYP3A4 Inhibitoren					
Nein	92	n. e. (18,59; n. e.)	88	19,97 (8,49; n. e.)	0,70 (0,45; 1,09) 0,1186
Ja	47	n. e. (14,52; n. e.)	53	n. e. (16,39; n. e.)	1,02 (0,56; 1,87) 0,9515
Progressionsfreies Überleben (INV)					
Vorherige Therapie mit Bortezomib					
Nein	109	18,26 (12,43; n. e.)	121	5,25 (4,00; 6,75)	0,39 (0,28; 0,56) < 0,0001
Ja	30	9,03 (5,84; 16,39)	20	8,23 (3,38; 11,05)	0,69 (0,36; 1,32) 0,2594

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

Subgruppe	Ibrutinib		Temsirolimus		HR (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte					
Nein	123	18,72 (12,52; n. e.)	124	6,26 (5,02; 8,23)	0,40 (0,29; 0,56) < 0,0001
Ja	16	4,44 (1,77; 9,67)	17	2,16 (1,38; 4,39)	0,66 (0,32; 1,35) 0,2574
Progressionsfreies Überleben (IRC)					
Vorherige Therapie mit Bortezomib					
Nein	109	18,46 (12,10; n. e.)	121	6,03 (3,87; 7,18)	0,38 (0,27; 0,54) < 0,0001
Ja	30	7,85 (5,84; n. e.)	20	7,97 (4,20; 12,23)	0,68 (0,36; 1,29) 0,2402
a: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i> .					

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

Tabelle 4-55: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkte Gesamtansprechrare, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Gesamtan- sprechrare		Anzahl Studien- teil- nehmer	Gesamtan- sprechrare				
		Anzahl	%		Anzahl	%			
MCL3001									
Gesamtansprechrare									
Geschlecht									
männlich	100	77	77,0	108	44	40,7	5,94 (3,09; 11,42) < 0,0001	1,89 (1,47; 2,43) < 0,0001	0,3626 (0,2385; 0,4867) < 0,0001
weiblich	39	30	76,9	33	21	63,6	1,66 (0,53; 5,14) 0,5628	1,21 (0,89; 1,65) 0,2165	0,1329 (-0,0779; 0,3436) 0,2166
Refraktäre Erkrankung									
Nein	103	80	77,7	94	51	54,3	2,16 (1,64; 6,08) 0,0007	1,43 (1,16; 1,77) 0,0005	0,2341 (0,1053; 0,3630) 0,0004
Ja	36	27	75,0	47	14	29,8	7,22 (2,60; 20,08) < 0,0001	2,52 (1,56; 4,06) < 0,0001	0,4521 (0,2595; 0,6447) < 0,0001
Vortherapien (IWRS)									
< 3	85	65	76,5	85	47	55,3	2,93 (1,46; 5,88) 0,0035	1,38 (1,10; 1,73) 0,0036	0,2118 (0,0728; 0,3507) 0,0028
≥ 3	54	42	77,8	56	18	32,1	8,60 (3,44; 21,47) < 0,0001	2,42 (1,61; 3,63) < 0,0001	0,4563 (0,2913; 0,6214) < 0,0001

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Gesamtan- sprechrate		Anzahl Studien- teil- nehmer	Gesamtan- sprechrate				
		Anzahl	%		Anzahl	%			
Gesamtansprechrate									
Ethnizität									
kaukasisch	115	79	68,7	129	52	40,3	3,46 (2,02; 5,96) < 0,0001	1,70 (1,34; 2,17) < 0,0001	0,2839 (0,1641; 0,4036) < 0,0001
asiatisch	16	14	87,5	5	2	40,0	4,00 (0,33; 48,66) 0,5000	2,19 (0,74; 6,50) 0,0295	0,4750 (0,0160; 0,9340) 0,0425
Andere	3	2	66,7	4	2	50,0	k. A.	1,33 (0,38; 4,72) 0,6592	0,1667 (-0,5577; 0,8910) 0,6520
Unbekannt	5	5	100,0	3	1	33,3	n. e. (n. e.; n. e.) 0,5000	3,00 (0,61; 14,86) 0,0350	0,6667 (0,1332; 1,0000) 0,0143
Region									
Asien	16	14	87,5	4	2	50,0	4,00 (0,33; 48,66) 0,5000	1,75 (0,65; 4,74) 0,0935	0,3750 (-0,1411; 0,8911) 0,1544
Europa	108	76	70,4	119	46	38,7	4,00 (2,27; 7,07) < 0,0001	1,82 (1,41; 2,35) < 0,0001	0,3171 (0,1944; 0,4399) < 0,0001
Andere	15	10	66,7	18	9	50,0	1,86 (0,43; 8,10) 0,6390	1,33 (0,74; 2,39) 0,3347	0,1667 (-0,1654; 0,4987) 0,3252

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsilolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Gesamtan- sprechrte		Anzahl Studien- teil- nehmer	Gesamtan- sprechrte				
		Anzahl	%		Anzahl	%			
Vorherige Therapie mit Bortezomib									
Nein	109	82	75,2	121	47	38,8	5,10 (2,82; 9,24) < 0,0001	1,94 (1,51; 2,48) < 0,0001	0,3639 (0,2451; 0,4826) < 0,0001
Ja	30	18	60,0	20	10	50,0	1,42 (0,40; 5,05) 0,8177	1,20 (0,71; 2,03) 0,4853	0,1000 (-0,1806; 0,3806) 0,4849
Verwendung von CYP3A4 Inhibitoren									
Nein	92	59	64,1	88	33	37,5	3,25 (1,72; 6,13) 0,0004	1,71 (1,25; 2,33) 0,0004	0,2663 (0,1255; 0,4071) 0,0002
Ja	47	41	87,2	53	24	45,3	7,99 (2,88; 22,21) < 0,0001	1,93 (1,41; 2,64) < 0,0001	0,4195 (0,2550; 0,5840) < 0,0001
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> .									

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

Tabelle 4-56: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg auf Effektmodifikation ($p \leq 0,05$), Endpunkt progressionsfreies Überleben, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib		Temsirolium		HR (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
MCL3001; Gesamtpopulation					
Progressionsfreies Überleben (INV)					
<i>ECOG-Performance Status zur Baseline</i>					
0	67	n. e. (14,56; n. e.)	67	8,23 (6,03; 12,56)	0,36 (0,23; 0,57); < 0,0001
1	71	8,51 (5,57; 15,54)	72	4,00 (3,34; 6,23)	0,49 (0,33; 0,74); 0,0006
2	1	0,23 (n. e.; n. e.)	2	4,98 (1,61; 8,36)	n. b. (0,00; n. b.); 0,9990
Progressionsfreies Überleben (IRC)					
<i>ECOG-Performance Status zur Baseline</i>					
0	67	n. e. (14,52; n. e.)	67	8,16 (6,03; 11,05)	0,33 (0,21; 0,53); < 0,0001
1	71	9,30 (6,13; 15,54)	72	4,16 (3,34; 6,75)	0,49 (0,33; 0,74); 0,0005
2	1	0,23 (n. e.; n. e.)	2	9,23 (1,61; 16,85)	n. b. (0,00; n. b.); 0,9990

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

Subgruppe	Ibrutinib		Temsirolimus		HR (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte					
Nein	123	20,62 (12,43; n. e.)	124	6,23 (5,25; 8,30)	0,38 (0,27; 0,52); < 0,0001
Ja	16	4,08 (1,77; 6,30)	17	3,25 (1,48; 6,03)	0,91 (0,44; 1,88); 0,8013

a: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines *Cox-Proportional-Hazard Model*

Tabelle 4-57 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg auf Effektmodifikation ($p \leq 0,05$), Endpunkt Gesamtansprechrates, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a
	Anzahl Studien- teilnehmer	Gesamtansprechrates		Anzahl Studien- teilnehmer	Gesamtansprechrates				
		Anzahl	%		Anzahl	%			
MCL3001; Gesamtpopulation									
Gesamtansprechrates									
Alter									
< 65	53	35	66,0	54	28	51,9	1,97 (0,88; 4,40); 0,1497	1,27 (0,92; 1,76); 0,1360	0,1419 (-0,0426; 0,3263); 0,1317
≥ 65	86	65	75,6	87	29	33,3	6,15 (3,08; 12,30); < 0,0001	2,27 (1,65; 3,12); < 0,0001	0,4225 (0,2881; 0,5569); < 0,0001

a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für *Proportion Differences*.

EQ-5D-5L, MCID-VerbesserungTabelle 4-58: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L *Utility Score* (7 Punkte), Studie MCL3001

Subgruppe	Endpunkt	EQ-5D-5L	
		VAS	<i>Utility Score</i>
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)		0,5702	0,1177
Geschlecht (m, w)		0,4187	0,1799
Ethnizität (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere vs. unbekannt/nicht angegeben)		0,0082	0,5268
Region (Asien vs. Europa vs. andere)		0,1676	0,2701
Vorherige Therapie mit Lenalidomid (ja vs. nein)		0,1339	0,0531
Vorherige Therapie mit Bortezomib (ja vs. nein)		0,8156	0,4181
RAI-Stadium (Stadium I-III vs. IV)		0,0243	0,1847
Extranodal (ja vs. nein)		0,8027	0,6013
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1 vs. 2)		0,4564	k. A.
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (≥ 5 cm vs. < 5 cm) ^b		0,1435	0,1189
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (≥ 10 cm vs. < 10 cm) ^b		0,0613	0,2826
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)		0,5588	0,1136
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)		0,8122	0,6032
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (ja vs. nein)		0,0642	0,5397
Einnahme von CYP3A4-Induktoren (ja vs. nein)		0,3142	0,3738
MIPI (IWRS) (Niedriges Risiko vs. mittleres Risiko vs. hohes Risiko)		0,7695	0,7798
Anzahl Vortherapien (IWRS) (≥ 3 vs. < 3)		0,7710	0,4650

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.

Visuelle Analogskala

Ethnizität

Für den Endpunkt VAS (MCID 7) lag ein Beleg auf Effektmodifikation durch die Subgruppe Ethnizität (p = 0,0082) vor.

Region

Für die Subgruppe Region zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt VAS (MCID 7) (p = 0,1676) einen Hinweis auf Effektmodifikation auf.

Lenalidomid Vortherapie

Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation lieferte für die Subgruppe Lenalidomid Vortherapie bei dem Endpunkt VAS (MCID 7) (p = 0,1339) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium

Für die Subgruppe RAI-Stadium zur *Baseline* zeigte sich für den Endpunkt VAS (MCID 7) (p = 0,0243) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease) (5 cm)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (5 cm) ergab sich bei dem Endpunkt VAS (MCID 7) (p = 0,1435) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Ein weiterer Hinweis auf einen modifizierten Effekt ergab sich für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) bei dem Endpunkt VAS (MCID 7) (p = 0,0613).

Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren

Einen Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren bei dem Endpunkt VAS (MCID 7) (p = 0,0642)

Utility Score

Alter

Für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ergab die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Alter (p = 0,1177) einen Hinweis für Effektmodifikation.

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Subgruppe Geschlecht ($p = 0,1799$) ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Vorherige Therapie mit Lenalidomid

Für den Endpunkt EQ-5D-5L zeigte sich bei der Subgruppe vorherige Therapie mit Lenalidomid ($p = 0,0531$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium

Bei der Subgruppe RAI-Stadium ($p = 0,1847$) ergab die Subgruppenanalyse des Endpunktes EQ-5D-5L einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease) (5 cm)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (5 cm) ($p = 0,1189$) zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Die Analyse der Subgruppe blastoide Form in der Krankheitsgeschichte ($p = 0,1136$) lieferte für den Endpunkt EQ-5D-5L einen Hinweis auf Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie MCL3001

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung						
		An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
MCL3001												
EQ-5D-5L VAS (MCID 7)												
Region												
Asien	16	9	56,3	9,4	4	0	0,0		n. b. (0,000; n. b.); 0,9558	1,461 (1,104; 1,934); 0,0941	0,563 (0,3194; 0,8056); <0,0001	n. b.
Europa	108	61	56,5	6,1	119	46	38,7	39	2,060 (1,212; 3,499); 0,0075	1,200 (0,646; 2,230); 0,0080	0,178 (0,0502; 0,3063); 0,0064	1,52 (1,04; 2,24); 0,0316
andere	15	9	60,0	12	18	9	50,0	18	1,500 (0,375; 5,998); 0,5664	0,7285	0,100 (-0,2388; 0,4388); 0,5630	0,91 (0,36; 2,30); 0,8414
Vorherige Therapie mit Lenalidomid												
ja	8	3	37,5	n. e.	7	4	57,1	18	0,450 (0,057; 3,570); 0,4499	0,656 (0,218; 1,973); 0,6193	-0,196 (-0,6934; 0,3005); 0,4385	0,61 (0,14; 2,75); 0,5245
nein	131	76	58,0	9,1	134	51	38,1	45	2,249 (1,375; 3,678); 0,0012	1,524 (1,175; 1,978); 0,0014	0,200 (0,0817; 0,3175); 0,0009	1,50 (1,05; 2,14); 0,0250

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung							
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl					%	Me- dian
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
≥ 5 cm	74	44	59,5	9,1	75	37	49,3	6,1	1,506 (0,788; 2,880); 0,2155	1,205 (0,896; 1,621); 0,2509	0,101 (-0,0578; 0,2604); 0,2123	1,10 (0,71; 1,70); 0,6832
< 5 cm	65	35	53,8	9,0	66	18	27,3		3,111 (1,501; 6,449); 0,0023	1,974 (1,254; 3,108); 0,0025	0,266 (0,1038; 0,4277); 0,0013	2,02 (1,14; 3,58); 0,0160
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
≥ 10 cm	22	13	59,1	6,1	26	17	65,4	6,1	0,765 (0,237; 2,470); 0,6539	0,904 (0,578; 1,412); 0,7676	-0,063 (-0,3380; 0,2121); 0,6538	1,03 (0,50; 2,13); 0,9306
< 10 cm	117	66	56,4	9,4	115	38	33,0		2,622 (1,538; 4,470); 0,0004	1,707 (1,258; 2,316); 3,769E-04	0,234 (0,1093; 0,3580); 0,0002	1,64 (1,10; 2,45); 0,0149
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren												
ja	47	34	72,3	6,1	53	21	39,6	39	3,985 (1,715; 9,264); 0,0013	1,826 (1,253; 2,660); 0,0013	0,327 (0,1436; 0,5107); 0,0005	2,05 (1,18; 3,54); 0,0106
nein	92	45	48,9	12	88	34	38,6	45	1,521 (0,841; 2,750); 0,1657	1,266 (0,905; 1,772); 0,1790	0,103 (-0,0414; 0,2469); 0,1624	1,15 (0,73; 1,79); 0,5461

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

Subgruppe	Ibrutinib				Temsilolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	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> (MCID 7)												
Alter												
< 65 Jahre	60	37	61,7	6,1	60	22	36,7	37	2,779 (1,327; 5,820); 0,0067	1,682 (1,141; 2,479); 0,0103	0,250 (0,0768; 0,4232); 0,0047	1,73 (1,02; 2,93); 0,0430
≥ 65 Jahre	79	35	44,3	48	81	31	38,3	21	1,283 (0,683; 2,411); 0,4387	1,158 (0,799; 1,678); 0,5209	0,060 (-0,0920; 0,2126); 0,4377	0,93 (0,57; 1,51); 0,7695
Geschlecht												
M	100	54	54,0	9,1	108	38	35,2	37	2,162 (1,238; 3,776); 0,0067	1,535 (1,122; 2,100); 0,0079	0,188 (0,0553; 0,3210); 0,0055	1,32 (0,87; 2,01); 0,1892
W	39	18	46,2	23	33	15	45,5	13	1,029 (0,406; 2,608); 0,9527	1,015 (0,613; 1,682); 1,0000	0,007 (-0,2240; 0,2379); 0,9527	0,97 (0,49; 1,93); 0,9304
Vorherige Therapie mit Lenalidomid												
Ja	8	3	37,5	-	7	5	71,4	12	0,240 (0,027; 2,116); 0,1988	0,525 (0,191; 1,441); 0,3147	-0,339 (-0,8131; 0,1346); 0,1605	0,41 (0,10; 1,75); 0,2309
Nein	131	69	52,7	12	134	48	35,8	37	1,994 (1,219; 3,262); 0,0060	1,470 (1,113; 1,943); 0,0066	0,169 (0,0506; 0,2864); 0,0051	1,31 (0,91; 1,90); 0,1467

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung							
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl					%	Me- dian
RAI-Stadium												
I-III	27	12	44,4	59	21	10	47,6	6,1	0,880 (0,280; 2,763); 0,8266	0,933 (0,504; 1,728); 1,0000	-0,032 (-0,3159; 0,2524); 0,8267	0,66 (0,28; 1,55); 0,3437
IV	112	60	53,6	9,1	120	43	35,8	37	2,066 (1,221; 3,498); 0,0069	1,495 (1,113; 2,008); 0,0082	0,177 (0,0513; 0,3034); 0,0058	1,41 (0,95; 2,09); 0,0874
<i>Bulky-Disease</i> (Tumormasse)												
≥ 5 cm	74	39	52,7	9,1	75	35	46,7	9,6	1,273 (0,669; 2,423); 0,4621	1,129 (0,817; 1,562); 0,5138	0,060 (-0,0999; 0,2206); 0,4604	0,91 (0,58; 1,45); 0,6996
< 5 cm	65	33	50,8	23	66	18	27,3	-	2,750 (1,328; 5,695); 0,0065	1,862 (1,174; 2,952); 0,0073	0,235 (0,0727; 0,3972); 0,0045	1,72 (0,97; 3,06); 0,0643
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte												
Ja	16	10	62,5	4,6	17	4	23,5	29	5,417 (1,197; 24,521); 0,0283	2,656 (1,040; 6,781); 0,0366	0,390 (0,0784; 0,7010); 0,0142	2,59 (0,80; 8,36); 0,1105
Nein	123	62	50,4	21	124	49	39,5	27	1,556 (0,939; 2,577); 0,0860	1,276 (0,965; 1,687); 0,0970	0,109 (-0,0144; 0,2322); 0,0835	1,12 (0,77; 1,63); 0,5485
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> .												
b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>												

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

Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt EQ-5D-5L VAS, Studie MCL3001

Subgruppe	Ibrutinib				Temsiroliimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
		An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
MCL3001												
EQ-5D-5L VAS (MCID 7)												
Ethnizität												
kaukasisch	115	67	58,3	8,7	129	50	38,8	39	2,205 (1,321; 3,682); 0,0025	1,503 (1,152; 1,962); 0,0031	0,195 (0,0718; 0,3183); 0,0019	1,52 (1,05; 2,19); 0,0254
asiatisch	16	9	56,3	9,4	5	0	0,0		n. b. (0,000; n. b.); 0,9509	0,900 (0,308; 2,633); 0,0451	0,563 (0,3194; 0,8056); <0,0001	n. b.
andere	3	0	0,0		4	3	75,0	4,7	0,000 (0,000; n. b.); 0,9381	n. b. 0,1429	-0,750 (-1,000; -0,3257); 0,0005	n. b.
unbekannt/ nicht angegeben	5	3	60,0	30	3	2	66,7	10	0,750 (0,038; 14,972); 0,8506	n. b. 1,0000	-0,067 (-0,7515; 0,6181); 0,8487	0,79 (0,13; 4,81); 0,8013
RAI-Stadium												
I-III	27	11	40,7		21	11	52,4	16	0,625 (0,198; 1,974); 0,4231	0,778 (0,422; 1,433); 0,5608	-0,116 (-0,3992; 0,1664); 0,4198	0,57 (0,25; 1,34); 0,1974
IV	112	68	60,7	6,1	120	44	36,7	45	2,669 (1,570; 4,538); 0,0003	1,656 (1,254; 2,187); 3,652E-04	0,240 (0,1155; 0,3654); 0,0002	1,76 (1,21; 2,58); 0,0035

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung					
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl				
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>										

EQ-5D-5L, MCID-VerschlechterungTabelle 4-61: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung EQ-5D-5L VAS und den EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie MCL3001

Subgruppe	Endpunkt	EQ-5D-5L	
		VAS (MCID 7)	<i>Utility Score</i> (MCID 7)
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)		0,9992	0,0278
Geschlecht (m, w)		0,0470	0,6984
Ethnizität (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere vs. unbekannt/nicht angegeben)		0,0600	0,1782
Region (Asien vs. Europa vs. andere)		0,0844	0,3430
Vorherige Therapie mit Lenalidomid (ja vs. nein)		0,6969	0,1205
Vorherige Therapie mit Bortezomib (ja vs. nein)		0,5777	0,9710
RAI-Stadium (Stadium I-III vs. IV)		0,7210	0,6290
Extranodal (ja vs. nein)		0,6945	0,9513
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1 vs. 2)		0,5347	k. A.
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (≥ 5 cm vs. < 5 cm) ^b		0,3416	0,9572
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (≥ 10 cm vs. < 10 cm) ^b		0,5269	0,3736
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)		0,4849	0,6265
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)		0,5620	0,7546
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (ja vs. nein)		0,9787	0,3330
Einnahme von CYP3A4-Induktoren (ja vs. nein)		0,1992	0,1005
MIPI (IWRS) (Niedriges Risiko vs. mittleres Risiko vs. hohes Risiko)		0,7745	0,5047
Anzahl Vortherapien (IWRS) (≥ 3 vs. < 3)		0,6983	0,8440

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.

Visuelle Analogskala

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht lieferte die Analyse bei dem Endpunkt VAS (MCID 7) ($p = 0,0470$) einen Beleg auf eine Effektmodifikation

Ethnizität

Für den Endpunkt VAS (MCID 7) lag ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Subgruppe Ethnizität ($p = 0,0600$) vor.

Region

Für die Subgruppe Region zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt VAS (MCID 7) ($p = 0,0844$) einen Hinweis auf Effektmodifikation auf.

Einnahme von CYP3A-Induktoren

Einen Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren bei dem Endpunkt VAS (MCID 7) ($p = 0,1992$).

Utility Score

Alter

Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation ergab für die Subgruppe Alter bei dem Endpunkt *Utility Score* (MCID 7) ($p = 0,0278$) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für den Endpunkt *Utility Score* (MCID 7) lag für die Subgruppe Ethnizität ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p = 0,1782$) vor.

Lenalidomid Vortherapie

Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation lieferte für Lenalidomid Vortherapie einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt *Utility Score* (MCID 7) ($p = 0,1205$).

Einnahme von CYP3A-Induktoren

Einen Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren bei dem Endpunkt *Utility Score* (MCID 7) ($p = 0,1005$).

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

Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt EQ-5D-5L VAS und EQ5D-5L *Utility Score*, Studie MCL3001, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung							
		An- zahl	%		Median	An- zahl					%	Median
MCL3001												
EQ-5D-5L VAS (MCID 7)												
Ethnizität												
kaukasisch	115	51	44,3	39	129	68	52,7	9,1	0,715 (0,432; 1,184); 0,1924	0,841 (0,647; 1,093); 0,2020	-0,084 (-0,2088; 0,0415); 0,1902	0,55 (0,38; 0,80); 0,0015
asiatisch	16	7	43,8	n. e.	5	5	100,0	3,3	0,000 (0,000; I); 0,9509	0,438 (0,251; 0,763); 0,0451	-0,563 (-0,8056; -0,3194); <0,0001	0,10 (0,02; 0,46); 0,0029
andere	3	2	66,7	3,1	4	2	50,0	12	2,000 (0,090; 44,348); 0,6611	1,333 (0,376; 4,725); 1,0000	0,167 (-0,5577; 0,8910); 0,6520	4,00 (0,36; 44,11); 0,2577
unbekannt/ nicht angegeben	5	3	60,0	6,3	3	3	100,0	4,1	0,000 (0,000; I); 0,9525	0,600 (0,293; 1,227); 0,4643	-0,400 (-0,8294; 0,0294); 0,0679	0,40 (0,06; 2,45); 0,3199

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

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
		An- zahl	%	Median		An- zahl	%	Median				
Region												
Asien	16	7	43,8	n. e.	4	4	100,0	3,2	0,000 (0,000; 1); 0,9558	0,438 (0,251; 0,763); 0,0941	-0,563 (-0,8056; -0,3194); <0,0001	0,07 (0,01; 0,43); 0,0039
Europa	108	47	43,5	48	119	64	53,8	9,1	0,662 (0,392; 1,118); 0,1231	0,809 (0,617; 1,062); 0,1440	-0,103 (-0,2321; 0,0269); 0,1203	0,53 (0,36; 0,78); 0,0013
andere	15	9	60,0	6,6	18	10	55,6	12	1,200 (0,299; 4,817); 0,7971	1,080 (0,602; 1,937); 1,0000	0,044 (-0,2934; 0,3823); 0,7965	0,91 (0,37; 2,25); 0,8388
Einnahme von CYP3A4-Induktoren												
ja	10	7	70,0	6,4	18	10	55,6	9,1	1,866 (0,362; 9,634); 0,4561	1,260 (0,706; 2,248); 0,6888	0,144 (-0,2207; 0,5096); 0,4382	1,03 (0,38; 2,81); 0,9532
nein	129	56	43,4	48	123	68	55,3	9,1	0,620 (0,377; 1,020); 0,0601	0,785 (0,610; 1,011); 0,0774	-0,119 (-0,2414; 0,0039); 0,0577	0,49 (0,34; 0,70); 0,0001

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

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
		An- zahl	%	Median		An- zahl	%	Median				
EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> (MCID 7) ^a												
Ethnizität												
kaukasisch	115	55	47,8	22	129	71	55,0	10	0,749 (0,452; 1,240); 0,2608	0,869 (0,679; 1,112); 0,3048	-0,072 (-0,1974; 0,0532); 0,2593	0,62 (0,43; 0,88); 0,0081
asiatisch	16	11	68,8	34	5	5	100,0	3,3	0,000 (0,000; 1); 0,9614	0,688 (0,494; 0,957); 0,2776	-0,313 (-0,5396; -0,0854); 0,0070	0,21 (0,06; 0,73); 0,0139
andere	3	1	33,3	n. e.	4	2	50,0	13	0,500 (0,023; 11,088); 0,6611	0,667 (0,102; 4,354); 1,0000	-0,167 (-0,8910; 0,5577); 0,6520	2,12 (0,13; 35,36); 0,6004
unbekannt/ nicht angegeben	5	4	80,0	15	3	1	33,3	n. e.	8,000 (0,310; 206,37); 0,2099	2,400 (0,457; 12,613); 0,4643	0,467 (-0,1717; 1,0000); 0,1519	1,46 (0,16; 13,42); 0,7394
Vorherige Therapie mit Lenalidomid												
ja	8	7	87,5	3,1	7	4	57,1	9,1	5,250 (0,400; 68,936); 0,2069	1,531 (0,766; 3,062); 0,2821	0,304 (-0,1288; 0,7359); 0,1688	1,23 (0,36; 4,25); 0,7443
nein	131	64	48,9	30	134	75	56,0	12	0,751 (0,463; 1,219); 0,2466	0,873 (0,693; 1,099); 0,2694	-0,071 (-0,1911; 0,0488); 0,2451	0,59 (0,42; 0,82); 0,0020

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung							
		An- zahl	%		Median	An- zahl					%	Median
Einnahme von CYP3A4-Induktoren												
ja	10	7	70,0	9,0	18	8	44,4	9,1	2,917 (0,565; 15,054); 0,2011	1,575 (0,817; 3,038); 0,2543	0,256 (-0,1096; 0,6207); 0,1702	1,16 (0,42; 3,20); 0,7746
nein	129	64	49,6	30	123	71	57,7	12	0,721 (0,439; 1,185); 0,1974	0,859 (0,683; 1,082); 0,2086	-0,081 (-0,2039; 0,0416); 0,1953	0,57 (0,41; 0,81); 0,0014
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>												

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

Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05); Endpunkt EQ-5D-5L VAS, Studie MCL3001, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirrolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
		An- zahl	%	Median		An- zahl	%	Median				
MCL3001												
EQ-5D-5L VAS (MCID 7)												
Geschlecht												
männlich	100	38	38,0	n. e.	108	60	55,6	8,1	0,490 (0,282; 0,853); 0,0117	0,684 (0,506; 0,925); 0,0127	-0,176 (-0,3091; -0,0420); 0,0100	0,40 (0,26; 0,60); <0,0001
weiblich	39	25	64,1	12	33	18	54,5	12	1,488 (0,577; 3,838); 0,4109	1,175 (0,796; 1,736); 0,4739	0,096 (-0,1314; 0,3226); 0,4093	1,00 (0,55; 1,84); 0,9970
EQ-5D-5L Utility Score (MCID 7)												
Alter												
< 65	60	23	38,3	n. e.	60	35	58,3	13	0,444 (0,214; 0,922); 0,0295	0,657 (0,447; 0,966); 0,0440	-0,200 (-0,3752; -0,0248); 0,0253	0,44 (0,26; 0,74); 0,0023
≥ 65	79	48	60,8	13	81	44	54,3	9,1	1,302 (0,694; 2,441); 0,4105	1,119 (0,856; 1,461); 0,4283	0,064 (-0,0885; 0,2172); 0,4090	0,78 (0,52; 1,18); 0,2397
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> .												
b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>												

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

EQ-5D-5L, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-64: Ergebnisse des Interaktionstests für EQ-5D-5L Mittelwertdifferenzen zur Baseline, Studie MCL3001

Subgruppe \ Endpunkt	EQ-5D-5L						
	VAS	Utility Score					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3186	0,1167	0,0107	0,5948	0,4570	0,1032	0,6446
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6672	0,3841	0,1924	0,2290	0,3230	0,0177	0,2050
Ethnizität (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere vs. unbekannt/nicht angegeben)	0,2485	0,5578	0,1388	0,0947	0,0088	0,1863	0,4508
Region (Asien vs. Europa vs. andere)	0,2122	0,4107	0,0055	0,0041	0,0101	0,1756	0,8343
Vorherige Therapie mit Lenalidomide (ja vs. nein)	0,4639	0,6617	0,6443	0,7115	0,3172	0,2239	0,1796
Vorherige Therapie mit Bortezomib (ja vs. nein)	0,4120	0,8411	0,5182	0,5611	0,4631	0,0597	0,2204
RAI-Stadium (Stadium I-III vs. IV)	0,1623	0,8937	0,6409	0,7193	0,5731	0,5554	0,6540
Extranodal (ja vs. nein)	0,6116	0,1956	0,4870	0,2931	0,5183	0,3973	0,2858

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

Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	Utility Score					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst- versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder- geschlagenheit
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1 vs. 2)	0,1306	0,3150	0,0331	0,0185	0,0005	0,6536	0,0295
Tumormasse (Bulky Disease) (≥ 5 cm vs. < 5 cm)	0,0140	0,8092	0,5512	0,8650	0,8884	0,6365	0,1260
Tumormasse (Bulky Disease) (≥ 10 cm vs. < 10 cm)	0,0492	0,7989	0,1042	0,5281	0,2075	0,6673	0,0312
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	0,7701	0,0427	0,2648	0,1021	0,0406	0,0022	0,2643
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,6235	0,7293	0,6829	0,5561	0,4627	0,2456	0,1040
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (ja vs. nein)	0,6018	0,0031	0,0204	0,0187	0,1741	0,1104	0,0861
Einnahme von CYP3A4-Induktoren (ja vs. nein)	0,1255	< 0,0001	0,1485	< 0,0001	0,0051	0,0001	0,0346
MIPI (IWRS) (Niedriges Risiko vs. mittleres Risiko vs. hohes Risiko)	0,1388	0,0019	0,0408	0,0547	0,0673	0,0021	0,4162
Anzahl Vortherapien (IWRS) (≥ 3 vs. < 3)	0,4715	0,2032	0,5705	0,1152	0,5289	0,5631	0,0778

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.

Visuelle Analogskala

RAI-Stadium

Für die Subgruppe RAI-Stadium zur *Baseline* zeigte sich für den Endpunkt VAS ($p = 0,1623$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOC-Performance – Status bei Randomisierung

Es zeigte sich ein Hinweis auf einen modifizierten Effekt für die Subgruppe *ECOG Performance* bei dem Endpunkt VAS ($p = 0,1306$).

Tumormasse (Bulky Disease)(5 cm)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (5 cm) zeigte sich bei dem Endpunkt VAS ($p = 0,0140$) ein Beleg für Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease)(10 cm)

Ein weiterer Beleg auf eine Effektmodifikation ergab sich für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) bei dem Endpunkt VAS ($p = 0,0492$).

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren zeigte sich in der Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt VAS ($p = 0,1255$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

MIPI (IWRS)

Die Subgruppenanalyse für die Subgruppe MIPI (IWRS) ergab bei dem Endpunkt VAS ($p = 0,1388$) einen Hinweis auf einen modifizierten Effekt.

Utility Score Gesamtwert

Alter

Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Alter lieferte für den Endpunkt *Utility Score Gesamtwert* ($p = 0,1167$) einen Hinweis für Effektmodifikation.

Extranodal

Für die Subgruppe Extranodal ergab sich bei dem Endpunkt *Utility Score Gesamtwert* ($p = 0,1956$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Für den Endpunkt *Utility Score* Gesamtwert zeigte sich in der Subgruppe Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte ($p = 0,0427$) einen Beleg für Effektmodifikation.

Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren

Für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren lieferte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Utility Score* Gesamtwert ($p = 0,0037$) einen Beleg für einen modifizierten Effekt.

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren ergab sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Gesamtwert ($p < 0,0001$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

MIPI (IWRS)

Die Subgruppenanalyse für die Subgruppe MIPI (IWRS) zeigte für den Endpunkt *Utility Score* Gesamtwert ($p = 0,0019$) einen Beleg für Effektmodifikation.

*Utility Score Beweglichkeit/ Mobilität**Alter*

Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Alter lieferte für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,0107$) einen Beleg für Effektmodifikation.

Geschlecht

Für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität ergab sich aus der Subgruppenanalyse für die Subgruppe Geschlecht ($p = 0,1924$) ein Hinweis für einen modifizierten Effekt.

Ethnizität

Für die Subgruppe Ethnizität zeigte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,1388$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,0055$) für die Subgruppe Region.

ECOG Performance – Status bei Randomisierung

Für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität lieferte die Subgruppenanalyse für die Subgruppe *ECOG Performance – Status bei Randomisierung* ($p = 0,0331$) einen Beleg für einen modifizierten Effekt.

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Ein weiterer Hinweis auf einen modifizierten Effekt ergab sich für die Subgruppe *Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)* bei dem Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,1042$).

Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren

Für die Subgruppe *Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren* zeigte sich für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,0204$) ein Beleg für Effektmodifikation.

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ergab sich für die Subgruppe *Einnahme von CYP3A4-Induktoren* bei dem Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,1485$).

MIPI (IWRS)

Die Subgruppenanalyse lieferte für die Subgruppe *MIPI (IWRS)* für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität ($p = 0,0408$) einen Beleg für einen modifizierten Effekt.

*Utility Score Selbstversorgung**Ethnizität*

Für die Subgruppe *Ethnizität* zeigte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung ($p = 0,0947$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppe *Region* ergab sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung ($p = 0,0041$) ein Beleg auf einen modifizierten Effekt.

ECOG Performance – Status bei Randomisierung

Die Subgruppenanalyse lieferte für die Subgruppe *ECOG Performance – Status bei Randomisierung* bei dem Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung ($p = 0,0185$) einen Beleg für Effektmodifikation.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Ein weiterer Hinweis für eine Effektmodifikation ergab sich für die Subgruppe Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte bei dem Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung ($p = 0,1021$).

Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren

Für den Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung ($p = 0,0187$) lag ein Beleg auf Effektmodifikation durch die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren vor.

Einnahme von CYP3A5-Induktoren

Ein weiterer Beleg für Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren bei dem Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung ($p < 0,0001$).

MIPI (IWRS)

Aus der Subgruppenanalyse ergab sich für die Subgruppe MIPI (IWRS) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung ($p = 0,0547$).

Anzahl Vortherapien (IWRS)

Für die Subgruppe Anzahl Vortherapien lieferte die Subgruppenanalyse einen weiteren Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung ($p = 0,1152$).

*Utility Score Alltägliche Tätigkeiten**Ethnizität*

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ergab die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Ethnizität ($p = 0,0088$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppe Region zeigte sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,0101$) ein Beleg für einen modifizierten Effekt.

ECOG Performance – Status bei Randomisierung

Aus der Subgruppenanalyse ergab sich für die Subgruppe *ECOG Performance – Status bei Randomisierung* ein Beleg auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,0005$).

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Für die Subgruppe Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte ergab sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,0406$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten lieferte die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren ($p = 0,1741$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren ergab sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,0051$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

MIPI (IWRS)

Die Subgruppenanalyse zeigte für die Subgruppe MIPI (IWRS) bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ($p = 0,0673$) einen Hinweis auf einen modifizierten Effekt.

*Utility Score Schmerz/ körperliche Beschwerden**Alter*

Für die Subgruppe Alter ergab sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,1032$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Ein Beleg für Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Geschlecht bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0177$).

Ethnizität

Für die Subgruppe Ethnizität lieferte die Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,1863$) einen Hinweis für einen modifizierten Effekt.

Region

Ein weiterer Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,1756$) ergab sich bei der Subgruppe Region.

Vorherige Therapie mit Bortezomib

Die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Vorherige Therapie mit Bortezomib lieferte bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0597$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Die Analyse der Subgruppe Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte lieferte bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0022$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren

Für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren ergab sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,1104$) ein Hinweis auf einen modifizierten Effekt.

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0001$) lieferte die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren einen Beleg für eine Effektmodifikation.

MIPI (IWRS)

Ein weiterer Beleg für einen Effektmodifikation ergab sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden ($p = 0,0021$) für die Subgruppe MIPI (IWRS).

Utility Score Angst/ Niedergeschlagenheit*Vorherige Therapie mit Lenalidomide*

Die Subgruppenanalyse lieferte bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,1796$) bei der Subgruppe Vorherige Therapie mit Lenalidomide einen Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance – Status bei Randomisierung

Für die Subgruppe *ECOG Performance – Status bei Randomisierung* ergab sich ein Beleg für Effektmodifikation bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,0295$).

Tumormasse (Bulky Disease) (5 cm)

Die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) zeigte bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,1260$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (5 cm) lieferte bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,0312$) einen Beleg für einen modifizierten Effekt.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppe Refraktäre Erkrankung zeigte sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,1040$) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren

Ein weiterer Hinweis für eine Effektmodifikation ergab sich bei der Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,0861$).

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren lieferte die Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,0346$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (IWRS)

Für die Subgruppe Anzahl Vortherapien (IWRS) ergab die Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/ Niedergeschlagenheit ($p = 0,0772$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen *Mittelwertdifferenzen zur Baseline* mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt EQ-5D-5L, Studie MCL3001, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			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)		
EQ-5D-5L VAS								
RAI-Stadium								
Stadium I-III	27	27 73,037 (15,720)	-2,957 2,874	21	19 64,842 (19,334)	-10,28 2,869	7,322 (0,813; 13,831); 0,0282	0,525 (-0,072; 1,123)
Stadium IV	112	105 71,362 (17,221)	7,357 1,069	120	106 64,792 (19,449)	-0,280 1,364	7,637 (4,559; 10,715); < 0,0001	0,607 (0,331; 0,883)
ECOG Performance-Status bei Randomisierung								
0	67	66 76,591 (13,554)	4,107 1,161	67	62 71,290 (17,761)	-5,861 1,471	9,968 (6,650; 13,287); < 0,0001	0,949 (0,583; 1,315)
1	71	66 66,818 (18,495)	8,667 1,584	62	61 58,590 (18,665)	3,303 2,052	5,364 (0,908; 9,820); 0,0187	0,371 (0,020; 0,722)
2	1	2 n. b. (n. b.)	n. b.	2	0 53,000 (32,527)	n. b.	n. b.	n. b.

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			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)		
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
ja	10	10 63,400 (18,416)	4,286 2,843	18	18 66,000 (20,100)	4,099 2,767	0,187 (-7,282; 7,656); 0,9593	0,017 (-0,756; 0,790)
nein	129	122 72,385 (16,646)	5,836 1,014	123	107 64,598 (19,316)	-2,838 1,320	8,674 (5,764; 11,584); < 0,0001	0,700 (0,433; 0,968)
MIPI (IWRS)								
niedriges Risiko	46	46 73,696 (18,637)	7,468 1,405	48	47 65,213 (23,557)	-3,660 1,777	11,128 (6,960; 15,296); < 0,0001	1,019 (0,586; 1,452)
mittleres Risiko	62	60 70,800 (15,803)	4,470 1,413	62	51 65,216 (17,335)	-0,887 1,749	5,357 (1,311; 9,403); 0,0099	0,460 (0,081; 0,838)
hohes Risiko	31	26 70,269 (16,345)	6,577 2,735	31	27 63,296 (14,958)	0,000 3,667	6,577 (-1,235; 14,389); 0,0971	0,394 (-0,150; 0,938)
Utility Score Gesamtwert								
Alter								
< 65 Jahre	60	51 0,909 (0,115)	0,032 0,016	60	50 0,837 (0,219)	-0,025 0,021	0,057 (0,018; 0,096); 0,0043	0,427 (0,032; 0,822)
≥ 65 Jahre	79	81 0,868 (0,129)	-0,002 0,010	81	75 0,816 (0,199)	-0,033 0,013	0,031 (0,004; 0,058); 0,0234	0,310 (-0,006; 0,626)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Extranodal								
ja	83	77 0,876 (0,138)	0,034 0,010	85	76 0,832 (0,206)	-0,015 0,013	0,048 (0,020; 0,077); 0,0011	0,475 (0,153; 0,796)
nein	56	55 0,894 (0,105)	-0,014 0,014	56	49 0,812 (0,210)	-0,058 0,018	0,045 (0,006; 0,084); 0,0257	0,384 (-0,004; 0,773)
Utility Score Beweglichkeit/ Mobilität								
Geschlecht								
männlich	100	95 1,821 (0,934)	-0,022 0,057	108	94 1,691 (0,939)	0,007 0,076	-0,029 (-0,195; 0,138); 0,7340	-0,044 (-0,329; 0,241)
weiblich	39	37 1,514 (0,692)	-0,032 0,110	33	31 1,871 (1,258)	0,104 0,122	-0,136 (-0,409; 0,137); 0,3260	-0,201 (-0,680; 0,277)
Ethnizität								
kaukasisch	115	109 1,798 (0,890)	-0,089 0,056	129	113 1,690 (1,018)	-0,058 0,070	-0,031 (-0,185; 0,123); 0,6939	-0,046 (-0,309; 0,217)
asiatisch	16	15 1,467 (0,834)	0,180 0,102	5	5 2,400 (1,140)	1,121 0,307	-0,941 (-1,563; -0,319); 0,0038	-2,032 (-3,242; -0,822)
andere	3	3 1,333 (0,577)	k. A.	4	4 2,000 (1,155)	k. A.	k. A.	k. A.

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
unbekannt/nicht angegeben	5	5 1,400 (0,894)	0,040 0,124	3	3 2,000 (1,000)	0,106 0,205	-0,067 (-0,608; 0,475); 0,7861	-0,220 (-1,657; 1,216)
Bulky Disease (Tumormasse)								
≥ 10 cm	22	19 2,053 (0,911)	-0,155 0,115	26	23 1,652 (0,982)	-0,351 0,139	0,196 (-0,133; 0,525); 0,2359	0,329 (-0,283; 0,941)
< 10 cm	117	112 1,679 (0,872)	-0,035 0,053	115	102 1,755 (1,038)	0,115 0,069	-0,150 (-0,298; -0,002); 0,0474	-0,239 (-0,508; 0,031)
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
ja	10	10 2,200 (0,919)	-0,190 0,254	18	18 1,889 (1,323)	-0,129 0,227	-0,061 (-0,734; 0,611); 0,8517	-0,068 (-0,841; 0,705)
nein	129	122 1,697 (0,871)	-0,065 0,050	123	107 1,710 (0,971)	0,043 0,067	-0,107 (-0,251; 0,036); 0,1429	-0,173 (-0,433; 0,088)
Utility Score Selbstversorgung								
Ethnizität								
kaukasisch	115	109 1,174 (0,542)	-0,010 0,038	129	113 1,363 (0,867)	0,085 0,047	-0,095 (-0,200; 0,010); 0,0748	-0,209 (-0,473; 0,054)
asiatisch	16	15 1,067 (0,258)	0,104 0,066	5	5 2,000 (1,225)	0,938 0,216	-0,834 (-1,265; -0,403); 0,0003	-2,682 (-4,021; -1,344)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			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)		
andere	3	3 1,000 (0,000)	k. A. k. A.	4	4 1,250 (0,500)	k. A. k. A.	k. A. (k. A.); k. A.	k. A. (k. A.)
unbekannt/nicht angegeben	5	5 1,000 (0,000)	-0,004 0,091	3	3 1,333 (0,577)	0,083 0,155	-0,087 (-0,573; 0,399); 0,6325	-0,389 (-1,837; 1,059)
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte								
ja	16	15 1,133 (0,516)	-0,172 0,141	17	14 1,643 (1,008)	0,184 0,146	-0,356 (-0,641; -0,072); 0,0154	-0,658 (-1,407; 0,091)
nein	123	117 1,154 (0,502)	0,013 0,035	124	111 1,351 (0,849)	0,107 0,046	-0,094 (-0,195; 0,007); 0,0668	-0,217 (-0,478; 0,043)
MIPI (IWRs)								
niedriges Risiko	46	46 1,087 (0,412)	-0,041 0,037	48	47 1,468 (0,929)	0,173 0,049	-0,213 (-0,324; -0,103); 0,0002	-0,716 (-1,135; -0,296)
mittleres Risiko	62	60 1,183 (0,469)	0,131 0,055	62	51 1,333 (0,816)	0,153 0,069	-0,022 (-0,178; 0,134); 0,7819	-0,048 (-0,421; 0,325)
hohes Risiko	31	26 1,192 (0,694)	-0,112 0,112	31	27 1,333 (0,877)	0,057 0,146	-0,168 (-0,492; 0,156); 0,3000	-0,251 (-0,792; 0,289)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			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)		
Anzahl Vortherapien (IWRS)								
≥ 3	85	49 1,061 (0,317)	-0,014 0,046	85	49 1,429 (0,935)	0,174 0,060	-0,188 (-0,320; -0,056); 0,0057	-0,501 (-0,904; -0,099)
< 3	54	83 1,205 (0,579)	0,028 0,042	56	76 1,355 (0,828)	0,098 0,055	-0,070 (-0,187; 0,047); 0,2414	-0,160 (-0,472; 0,151)
Utility Score Alltägliche Tätigkeiten								
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren								
ja	47	45 1,556 (0,725)	0,084 0,076	53	51 1,863 (1,020)	0,251 0,088	-0,166 (-0,371; 0,038); 0,1104	-0,290 (-0,693; 0,113)
nein	92	87 1,736 (0,921)	-0,203 0,060	88	74 2,054 (1,145)	0,186 0,086	-0,389 (-0,564; -0,213); < 0,0001	-0,602 (-0,919; -0,285)
MIPI (IWRS)								
niedriges Risiko	46	46 1,630 (0,974)	-0,168 0,071	48	47 2,064 (1,292)	0,291 0,092	-0,459 (-0,670; -0,248); < 0,0001	-0,820 (-1,244; -0,397)
mittleres Risiko	62	60 1,700 (0,766)	0,093 0,071	62	51 1,941 (1,008)	0,274 0,090	-0,181 (-0,383; 0,021); 0,0788	-0,304 (-0,680; 0,071)
hohes Risiko	31	26 1,692 (0,884)	-0,264 0,133	31	27 1,889 (0,892)	0,072 0,178	-0,336 (-0,700; 0,027); 0,0689	-0,416 (-0,961; 0,128)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Utility Score Schmerz/ körperliche Beschwerden								
Alter								
< 65 Jahre	60	51 1,569 (0,671)	-0,286 0,081	60	50 1,960 (1,029)	0,143 0,104	-0,429 (-0,622; -0,236); < 0,0001	-0,649 (-1,049; -0,248)
≥ 65 Jahre	79	81 1,741 (0,833)	-0,065 0,061	81	75 1,987 (0,937)	0,116 0,076	-0,180 (-0,342; -0,019); 0,0291	-0,299 (-0,615; 0,017)
Ethnizität								
kaukasisch	115	109 1,679 (0,780)	-0,242 0,049	129	113 2,000 (0,973)	0,040 0,060	-0,282 (-0,414; -0,150); < 0,0001	-0,486 (-0,753; -0,219)
asiatisch	16	15 1,400 (0,507)	0,182 0,097	5	5 1,800 (0,837)	0,642 0,284	-0,461 (-1,046; 0,125); 0,1194	-1,058 (-2,127; 0,012)
andere	3	3 2,333 (1,155)	k. A.	4	4 1,500 (0,577)	k. A.	k. A.	k. A.
unbekannt/nicht angegeben	5	5 2,000 (1,000)	0,439 0,418	3	3 2,000 (1,732)	0,442 0,705	-0,003 (-2,182; 2,177); 0,9976	-0,002 (-1,434; 1,429)
Region								
Asien	16	15 1,400 (0,507)	0,182 0,097	4	4 1,750 (0,957)	0,642 0,284	-0,461 (-1,046; 0,125); 0,1194	-1,133 (-2,299; 0,034)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			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)		
Europa	108	102 1,637 (0,768)	-0,213 0,050	119	104 2,010 (0,950)	0,137 0,063	-0,350 (-0,489; -0,211); < 0,0001	-0,605 (-0,884; -0,325)
andere	15	15 2,200 (0,862)	-0,199 0,131	18	17 1,824 (1,131)	-0,378 0,157	0,178 (-0,205; 0,562); 0,3524	0,306 (-0,392; 1,005)
Vorherige Therapie mit Bortezomib								
ja	30	28 1,643 (0,731)	-0,135 0,103	20	18 1,944 (0,802)	0,382 0,137	-0,517 (-0,806; -0,229); 0,0007	-0,929 (-1,552; -0,306)
nein	109	104 1,683 (0,792)	-0,169 0,050	121	107 1,981 (1,000)	0,068 0,063	-0,237 (-0,375; -0,100); 0,0008	-0,404 (-0,676 ; -0,131)
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren								
ja	47	45 1,778 (0,795)	0,013 0,072	53	51 2,059 (0,968)	0,157 0,083	-0,144 (-0,336; 0,049); 0,1425	-0,264 (-0,667; 0,138)
nein	92	87 1,621 (0,766)	-0,265 0,056	88	74 1,919 (0,976)	0,093 0,080	-0,358 (-0,522; -0,193); < 0,0001	-0,591 (-0,907; -0,274)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Utility Score Angst/ Niedergeschlagenheit								
Vorherige Therapie mit Lenalidomid								
ja	8	7 1,286 (0,488)	-0,239 0,125	7	7 2,000 (1,155)	-0,037 0,170	-0,202 (-0,514; 0,110); 0,1889	-0,518 (-1,586; 0,550)
nein	131	125 1,528 (0,799)	0,004 0,041	134	118 1,669 (0,906)	0,038 0,054	-0,034 (-0,149; 0,081); 0,5617	-0,065 (-0,317; 0,187)
Bulky Disease (Tumormasse)								
≥ 5 cm	74	68 1,485 (0,680)	-0,124 0,058	75	66 1,758 (0,962)	-0,016 0,079	-0,108 (-0,281; 0,066); 0,2223	-0,192 (-0,531; 0,148)
< 5 cm	65	63 1,556 (0,894)	0,153 0,055	66	59 1,610 (0,871)	0,115 0,070	0,037 (-0,103; 0,178); 0,5993	0,077 (-0,278; 0,432)
Refraktäre Erkrankung								
ja	36	34 1,471 (0,615)	-0,207 0,068	47	43 1,791 (0,861)	-0,088 0,078	-0,118 (-0,308; 0,072); 0,2190	-0,255 (-0,707; 0,196)
nein	103	98 1,531 (0,840)	0,080 0,048	94	82 1,634 (0,949)	0,091 0,066	-0,011 (-0,147; 0,124); 0,8705	-0,021 (-0,314; 0,272)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren								
ja	47	45 1,422 (0,621)	-0,002 0,068	53	51 1,608 (0,850)	-0,086 0,078	0,084 (-0,098; 0,265); 0,3645	0,164 (-0,238; 0,565)
nein	92	87 1,563 (0,859)	-0,012 0,047	88	74 1,743 (0,966)	0,115 0,068	-0,126 (-0,265; 0,012); 0,0728	-0,248 (-0,559; 0,063)
<p>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.</p>								

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

Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen *Mittelwertdifferenzen zur Baseline* mit Hinweis auf Effektmodifikation ($p \leq 0,05$), Endpunkt EQ-5D-5L, Studie MCL3001, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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, \pm STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl Studienteilnehmer	Wert zur Baseline (n ^c , MW, \pm STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
EQ-5D-5L VAS								
Bulky Disease (Tumormasse)								
≥ 5 cm	74	68 72,441 (15,487)	9,063 1,175	75	66 62,576 (20,239)	2,959 1,582	6,103 (2,526; 9,681); 0,0010	0,538 (0,193; 0,883)
< 5 cm	65	63 70,667 (18,369)	1,639 1,600	66	59 67,288 (18,161)	-6,915 1,962	8,555 (4,422; 12,687); < 0,0001	0,617 (0,253; 0,980)
Bulky Disease (Tumormasse)								
≥ 10 cm	22	19 71,158 (13,330)	12,263 2,144	26	23 59,565 (17,827)	6,861 2,569	5,402 (-0,822; 11,627); 0,0872	0,490 (-0,127; 1,107)
< 10 cm	117	112 71,661 (17,473)	4,637 1,076	115	102 65,980 (19,570)	-3,621 1,380	8,258 (5,220; 11,296); < 0,0001	0,653 (0,377; 0,928)
Utility Score Gesamtwert								
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte								
ja	16	15 0,832 (0,194)	0,094 0,042	17	14 0,797 (0,172)	-0,053 0,045	0,147 (0,055; 0,239); 0,0027	0,903 (0,136; 1,670)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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	123	117 0,890 (0,113)	0,005 0,008	124	111 0,828 (0,211)	-0,029 0,011	0,035 (0,011; 0,058); 0,0043	0,337 (0,076; 0,599)
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren								
ja	47	45 0,874 (0,101)	-0,028 0,014	53	51 0,840 (0,168)	-0,032 0,016	0,004 (-0,034; 0,042); 0,8388	0,037 (-0,364; 0,438)
nein	92	87 0,889 (0,136)	0,036 0,010	88	74 0,814 (0,230)	-0,032 0,014	0,068 (0,040; 0,097); < 0,0001	0,648 (0,330; 0,966)
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
ja	10	10 0,836 (0,079)	-0,070 0,045	18	18 0,819 (0,214)	-0,016 0,043	-0,054 (-0,172; 0,064); 0,3543	-0,321 (-1,099; 0,457)
nein	129	122 0,888 (0,128)	0,021 0,008	123	107 0,825 (0,206)	-0,033 0,010	0,054 (0,032; 0,075); < 0,0001	0,563 (0,298; 0,828)
MIPI (IWRS)								
niedriges Risiko	46	46 0,906 (0,151)	0,038 0,012	48	47 0,797 (0,240)	-0,052 0,015	0,089 (0,055; 0,124); < 0,0001	0,966 (0,536; 1,396)
mittleres Risiko	62	60 0,879 (0,100)	-0,009 0,012	62	51 0,857 (0,187)	-0,016 0,015	0,007 (-0,027; 0,041); 0,6837	0,070 (-0,303; 0,444)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
hohes Risiko	31	26 0,856 (0,127)	0,017 0,024	31	27 0,810 (0,177)	-0,017 0,032	0,034 (-0,032; 0,101); 0,3067	0,235 (-0,305; 0,776)
Utility Score Beweglichkeit/ Mobilität								
Alter								
< 65 Jahre	60	51 1,490 (0,834)	-0,157 0,094	60	50 1,600 (0,969)	0,069 0,120	-0,225 (-0,450; -0,001); 0,0492	-0,295 (-0,687; 0,097)
≥ 65 Jahre	79	81 1,889 (0,880)	0,044 0,066	81	75 1,827 (1,057)	0,004 0,082	0,041 (-0,135; 0,216); 0,6488	0,062 (-0,252; 0,377)
Region								
Asien	16	15 1,467 (0,834)	0,180 0,102	4	4 2,500 (1,291)	1,121 0,307	-0,941 (-1,563; -0,319); 0,0038	-2,184 (-3,508; -0,859)
Europa	108	102 1,775 (0,878)	-0,036 0,055	119	104 1,663 (0,920)	-0,035 0,069	-0,001 (-0,153; 0,152); 0,9947	-0,001 (-0,274; 0,272)
andere	15	15 1,733 (0,961)	-0,459 0,150	18	17 2,000 (1,458)	-0,140 0,178	-0,320 (-0,772; 0,133); 0,1582	-0,483 (-1,188; 0,222)
ECOG Performance-Status bei Randomisierung								
0	67	66 1,530 (0,728)	0,047 0,056	67	62 1,484 (0,844)	0,180 0,072	-0,133 (-0,291; 0,025); 0,0990	-0,261 (-0,609; 0,087)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
1	71	66 1,939 (0,975)	0,170 0,085	62	61 1,967 (1,110)	-0,161 0,114	-0,010 (-0,248 ; 0,229); 0,9370	-0,012 (-0,360 ; 0,336)
2	1	2 k. A.	k. A.	2	k. A. 2,500 (2,121)	k. A.	k. A.	k. A.
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren								
ja	47	45 1,844 (0,852)	0,173 0,081	53	51 1,686 (0,905)	0,064 0,094	0,109 (-0,112 ; 0,330); 0,3312	0,178 (-0,224 ; 0,579)
nein	92	87 1,678 (0,896)	-0,185 0,061	88	74 1,770 (1,105)	0,006 0,088	-0,191 (-0,372; -0,011); 0,0380	-0,288 (-0,600; 0,023)
MIPI (IWRS)								
niedriges Risiko	46	46 1,500 (0,863)	-0,275 0,080	48	47 1,723 (1,117)	0,020 0,102	-0,296 (-0,531; -0,061); 0,0142	-0,475 (-0,887; -0,062)
mittleres Risiko	62	60 1,783 (0,846)	0,125 0,069	62	51 1,706 (0,965)	0,065 0,087	0,061 (-0,131; 0,252); 0,5332	0,106 (-0,268; 0,479)
hohes Risiko	31	26 2,038 (0,916)	-0,007 0,143	31	27 1,815 (1,001)	-0,064 0,193	0,058 (-0,345; 0,461); 0,7746	0,066 (-0,473; 0,605)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Utility Score Selbstversorgung								
Region								
Asien	16	15 1,067 (0,258)	0,104 0,066	4	4 2,000 (1,414)	0,938 0,216	-0,834 (-1,265; -0,403); 0,0003	-2,914 (-4,388; -1,439)
Europa	108	102 1,186 (0,558)	0,002 0,039	119	104 1,298 (0,736)	0,063 0,048	-0,061 (-0,169; 0,047); 0,2656	-0,138 (-0,412; 0,135)
andere	15	15 1,000 (0,000)	-0,091 0,073	18	17 1,765 (1,300)	0,162 0,089	-0,253 (-0,473; -0,034); 0,0253	-0,772 (-1,493; -0,051)
ECOG Performance-Status bei Randomisierung								
0	67	66 1,061 (0,298)	0,013 0,026	67	62 1,290 (0,687)	0,082 0,034	-0,069 (-0,140; 0,003); 0,0586	-0,290 (-0,638; 0,059)
1	71	66 1,242 (0,634)	-0,032 0,069	62	61 1,492 (1,027)	0,166 0,091	-0,198 (-0,393; -0,003); 0,0469	-0,309 (-0,659; 0,041)
2	1	2 k. A.	k. A.	2	k. A. 1,000 (0,000)	k. A.	k. A.	k. A.
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren								
ja	47	45 1,222 (0,560)	0,101 0,061	53	51 1,373 (0,799)	0,066 0,069	0,035 (-0,131; 0,202); 0,6740	0,078 (-0,323; 0,479)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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	92	87 1,115 (0,468)	-0,056 0,039	88	74 1,392 (0,919)	0,163 0,056	-0,219 (-0,333; -0,105); 0,0002	-0,518 (-0,834; -0,203)
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
ja	10	10 1,400 (0,699)	0,501 0,255	18	18 1,389 (0,979)	0,223 0,240	0,277 (-0,416; 0,971); 0,4092	0,294 (-0,483; 1,071)
nein	129	122 1,131 (0,480)	-0,055 0,029	123	107 1,383 (0,854)	0,097 0,039	-0,152 (-0,234; -0,070); 0,0003	-0,425 (-0,687; -0,162)
Utility Score Alltägliche Tätigkeiten								
Ethnizität								
kaukasisch	115	109 1,716 (0,904)	-0,129 0,054	129	113 1,912 (1,098)	0,121, 0,067	-0,250 (-0,39; -0,103); 0,0009	-0,390 (-0,65; -0,124)
asiatisch	16	15 1,400 (0,507)	0,132 0,084	5	5 2,800 (0,837)	1,643 0,261	-1,511 (-2,034; -0,988); < 0,0001	-3,903 (-5,530; -2,276)
andere	3	3 2,000 (1,000)	k. A.	4	4 2,500 (1,000)	k. A.	k. A.	k. A.
unbekannt/nicht angegeben	5	5 1,400 (0,548)	k. A.	3	3 2,333 (1,155)	k. A.	k. A.	k. A.

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Region								
Asien	16	15 1,400 (0,507)	0,132 0,084	4	4 3,000 (0,816)	1,643 0,261	-1,511 (-2,034; -0,988); < 0,0001	-4,211 (-6,005; -2,418)
Europa	108	102 1,657 (0,838)	-0,128 0,055	119	104 1,923 (1,094)	0,138 0,069	-0,266 (-0,420; -0,113); 0,0008	-0,418 (-0,695; -0,142)
andere	15	15 2,067 (1,163)	-0,157 0,123	18	17 2,059 (1,088)	0,317 0,157	-0,474 (-0,863; -0,086); 0,0181	-0,833 (-1,558; -0,107)
ECOG Performance-Status bei Randomisierung								
0	67	66 1,439 (0,704)	0,018 0,052	67	62 1,500 (0,844)	0,269 0,068	-0,252 (-0,399; -0,104); 0,0009	-0,526 (-0,878; -0,173)
1	71	66 1,909 (0,940)	-0,243 0,083	62	61 2,459 (1,119)	0,146 0,111	-0,389 (-0,621; -0,157); 0,0012	-0,504 (-0,858; -0,151)
2	1	2 k. A.	k. A.	2	k. A. 2,000 (1,414)	k. A.	k. A.	k. A.
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte								
ja	16	15 2,200 (1,014)	-0,621 0,215	17	14 2,500 (1,092)	0,103 0,231	-0,724 (-1,211; -0,237); 0,0053	-0,861 (-1,624; -0,097)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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	123	117 1,607 (0,820)	-0,057 0,049	124	111 1,910 (1,083)	0,216 0,064	-0,273 (-0,413; -0,132); 0,0002	-0,449 (-0,712; -0,186)
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
ja	10	10 1,900 (0,876)	0,186 0,187	18	18 1,889 (1,132)	0,026; 0,182	0,160 (-0,329; 0,649); 0,5067	0,226 (-0,550; 1,001)
nein	129	122 1,656 (0,860)	-0,132 0,047	123	107 1,991 (1,095)	0,229 0,064	-0,362 (-0,497; -0,226); < 0,0001	-0,613 (-0,879; -0,348)
Utility Score Schmerz/ körperliche Beschwerden								
Geschlecht								
männlich	100	95 1,653 (0,809)	-0,179 0,050	108	94 2,043 (0,983)	0,196 0,067	-0,375 (-0,521; -0,229); < 0,0001	-0,654 (-0,946; -0,361)
weiblich	39	37 1,730 (0,693)	-0,058 0,097	33	31 1,774 (0,920)	-0,094 0,108	0,036 (-0,196; 0,268); 0,7605	0,060 (-0,417; 0,538)
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte								
ja	16	15 1,667 (0,900)	-0,659 0,245	17	14 2,286 (0,994)	0,493 0,255	-1,151 (-1,732; -0,570); 0,0005	-1,219 (-2,016; -0,421)
nein	123	117 1,675 (0,764)	-0,127 0,044	124	111 1,937 (0,966)	0,089 0,058	-0,216 (-0,342; -0,090); 0,0008	-0,394 (-0,656; -0,131)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
ja	10	10 2,200 (0,919)	0,343 0,161	18	18 1,889 (0,900)	-0,227 0,161	0,570 (0,146; 0,993); 0,0101	0,912 (0,100; 1,724)
nein	129	122 1,631 (0,752)	-0,182 0,045	123	107 1,991 (0,986)	0,169 0,060	-0,352 (-0,479; -0,224); < 0,0001	-0,633 (-0,899; -0,367)
MIPI (IWRS)								
niedriges Risiko	46	46 1,500 (0,723)	-0,271 0,067	48	47 2,021 (1,053)	0,284 0,088	-0,555 (-0,756; -0,354); < 0,0001	-1,039 (-1,473; -0,606)
mittleres Risiko	62	60 1,733 (0,733)	-0,159 0,063	62	51 1,882 (0,993)	-0,067 0,079	-0,092 (-0,266; 0,083); 0,3012	-0,176 (-0,550; 0,198)
hohes Risiko	31	26 1,846 (0,925)	-0,125 0,124	31	27 2,074 (0,781)	-0,005 0,169	-0,120 (-0,458; 0,218); 0,4803	-0,157 (-0,696; 0,382)
Utility Score Angst/ Niedergeschlagenheit								
ECOG Performance-Status bei Randomisierung								
0	67	66 1,379 (0,739)	-0,047 0,052	67	62 1,710 (1,030)	0,098 0,066	-0,145 (-0,292; 0,002); 0,0524	-0,310 (-0,659; 0,039)
1	71	66 1,652 (0,813)	0,047 0,062	62	61 1,672 (0,811)	-0,043 0,084	0,090 (-0,082; 0,262); 0,3019	0,155 (-0,193; 0,504)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
2	1	k. A.	k. A.	2	k. A. 1,500 (0,707)	k. A.	k. A.	k. A.
Bulky Disease (Tumormasse)								
≥ 10 cm	22	19 1,368 (0,496)	-0,305 0,099	26	23 1,826 (0,717)	-0,003 0,122	-0,301 (-0,587; -0,016); 0,0391	-0,579 (-1,200; 0,042)
< 10 cm	117	112 1,545 (0,826)	0,051 0,042	115	102 1,657 (0,960)	0,040 0,056	0,011 (-0,108; 0,129); 0,8581	0,021 (-0,247; 0,290)
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
ja	10	10 1,500 (0,850)	0,123 0,173	18	18 1,556 (0,856)	-0,119 0,168	0,242 (-0,210; 0,693); 0,2833	0,368 (-0,412; 1,147)
nein	129	122 1,516 (0,784)	-0,007 0,038	123	107 1,710 (0,932)	0,074 0,052	-0,080 (-0,189; 0,029); 0,1483	-0,169 (-0,429; 0,091)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Anzahl Vortherapien (IWRS)								
< 3	85	83 1,578 (0,783)	0,004 0,048	85	76 1,632 (0,978)	-0,032 0,063	0,035 (-0,095; 0,166); 0,5928	0,072 (-0,239; 0,383)
≥ 3	54	49 1,408 (0,788)	-0,013 0,071	56	49 1,776 (0,823)	0,168 0,093	-0,181 (-0,390; 0,028); 0,0895	-0,313 (-0,712; 0,085)
<p>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.</p>								

LebensqualitätFACT-Lym, MCID-Verbesserung

Tabelle 4-67: Ergebnisse des Interaktionstests für MCID-Verbesserung FACT-Lym, Studie MCL3001

Subgruppe	Endpunkt	FACT-Lym		
		Lymphom-Subskala	TOI Score	Gesamtscore
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)		0,9727	0,3157	0,3162
Geschlecht (m, w)		0,3233	0,6994	0,4668
Ethnizität (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere vs. unbekannt/nicht angegeben)		0,4666	0,0608	0,1216
Region (Asien vs. Europa vs. andere)		0,4907	0,0594	0,0111
Vorherige Therapie mit Lenalidomid (ja vs. nein)		0,8721	0,4758	0,5026
Vorherige Therapie mit Bortezomib (ja vs. nein)		0,4885	0,6286	0,7550
RAI-Stadium (Stadium I-III vs. IV)		0,3038	0,8643	0,6251
Extranodal (ja vs. nein)		0,0667	0,0479	0,1727
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1 vs. 2)	k. A.		0,4564	0,4564
Tumormasse (Bulky Disease) (≥ 5 cm vs. < 5 cm) ^b		0,2940	0,9917	0,7788
Tumormasse (Bulky Disease) (≥ 10 cm vs. < 10 cm) ^b		0,0984	0,0543	0,2226
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)		0,2181	0,0261	0,0743
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)		0,3023	0,0914	0,2511
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (ja vs. nein)		0,2864	0,5371	0,4555
Einnahme von CYP3A4-Induktoren (ja vs. nein)		0,7314	0,9108	0,6729
MIPI (IWRS) (Niedriges Risiko vs. mittleres Risiko vs. hohes Risiko)		0,5950	0,4985	0,7125
Anzahl Vortherapien (IWRS) (≥ 3 vs. < 3)		0,3628	0,7944	0,9275

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.

Ethnizität

Für die Subgruppe Ethnizität zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten TOI Score (p = 0,0608) und Gesamtscore (p = 0,1216) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation lieferte für die Subgruppe Region beim Endpunkt TOI Score (p = 0,0594) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Einen Beleg für eine Effektmodifikation ergab sich bei der Subgruppe Region für den Endpunkt Gesamtscore (p = 0,0111).

Extranodal

Für die Endpunkte Lymphom-Subskala (p = 0,0667) und Gesamtscore (p = 0,1727) der Subgruppe Extranodal zeigte die Analyse einen Hinweis auf Effektmodifikation. Einen Beleg auf Effektmodifikation lag für den Endpunkt TOI Score (p = 0,0479) der Subgruppe Extranodal vor.

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Für die Endpunkte Lymphom-Subskala (p = 0,0984) und TOI Score (p = 0,0543) der Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Es gab für die Subgruppe Blastoid History beim Endpunkt TOI Score (p = 0,0261) einen Beleg für eine Effektmodifikation. Einen Hinweis lieferte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtscore (p = 0,0743) der Subgruppe Blastoid History.

Refraktäre Erkrankung

Für den Endpunkt TOI-Score (p = 0,0914) ergab die Subgruppenanalyse der Subgruppe refraktäre Erkrankung einen Hinweis auf Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt FACT-Lym, Studie MCL3001

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung							
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl					%	Me- dian
MCL3001, Gesamtpopulation												
Lymphom Subskala												
Extranodal												
ja	83	46	55,4	6,1	85	32	37,6	57	2,059 (1,112; 3,814); 0,0216	1,472 (1,053; 2,058); 0,0300	0,178 (0,0293; 0,3262); 0,0190	1,87 (1,18; 2,95); 0,0074
nein	56	40	71,4	6,4	56	18	32,1	n. e.	5,278 (2,356; 11,824); <0,0001	2,222 (1,467; 3,365); 5,888E-05	0,393 (0,2227; 0,5630); <0,0001	2,19 (1,25; 3,82); 0,005
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
≥ 10 cm	22	13	59,1	3,6	26	14	53,8	11	1,238 (0,393; 3,901); 0,7153	1,097 (0,667; 1,805); 0,7761	0,052 (-0,2285; 0,3334); 0,7144	1,68 (0,79; 3,60); 0,1789
< 10 cm	117	73	62,4	6,4	115	36	31,3	83	3,640 (2,114; 6,267); <0,0001	1,993 (1,469; 2,704); 2,154E-06	0,311 (0,1889; 0,4329); <0,0001	2,20 (1,47; 3,30); 0,0001

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

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung						
		An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
<i>Trial Outcome Index</i>												
Ethnizität												
kaukasisch	115	73	63,5	6,0	129	53	41,1	21	2,492 (1,486; 4,179); 0,0005	1,545 (1,205; 1,982); 5,376E-04	0,224 (0,1017; 0,3462); 0,0003	1,74 (1,22; 2,49); 0,0023
asiatisch	16	10	62,5	12	5	0	0,0	n. b.	n. b.	0,667 (0,102; 4,354); 0,0351	0,625 (0,3878; 0,8622); <0,0001	n. b.
andere	3	1	33,3	6,4	4	2	50,0	26	0,500 (0,023; 11,088); 0,6611	n. b. 1,0000	-0,167 (-0,8910; 0,5577); 0,6520	1,73 (0,11; 27,89); 0,6985
unbekannt / nicht angegeben	5	3	60,0	57	3	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b. 0,1964	0,600 (0,1706; 1,0000); 0,0062	n. b.
Region												
Asien	16	10	62,5	12	4	0	0,0	n. b.	n. b.	1,454 (1,122; 1,885); 0,0867	0,625 (0,3878; 0,8622); <0,0001	n. b.
Europa	108	66	61,1	6,0	119	50	42,0	20	2,169 (1,275; 3,689); 0,0043	2,640 (1,180; 5,905); 0,0052	0,191 (0,0632; 0,3187); 0,0034	1,61 (1,11; 2,33); 0,0118

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung							
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl					%	Me- dian
andere	15	11	73,3	6,4	18	5	27,8	k. A.	7,150 (1,532; 33,371); 0,0123	k. A. (k. A.); 0,0149	0,456 (0,1508; 0,7603); 0,0034	2,87 (0,99; 8,36); 0,0530
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
≥ 10 cm	22	14	63,6	3,4	26	17	65,4	11	0,926 (0,283; 3,034); 0,8996	0,973 (0,638; 1,484); 1,0000	-0,017 (-0,2892; 0,2543); 0,8997	1,35 (0,66; 2,75); 0,4164
< 10 cm	117	73	62,4	6,1	115	38	33,0	45	3,361 (1,960; 5,764); <0,0001	1,888 (1,405; 2,538); <0,0001	0,293 (0,1706; 0,4164); <0,0001	1,99 (1,34; 2,96); 0,0007
Refraktäre Erkrankung												
ja	36	27	75,0	3,1	47	17	36,2	30	5,294 (2,025; 13,838); 0,0007	2,074 (1,357; 3,169); <0,0001	0,388 (0,1911; 0,5855); 0,0001	3,15 (1,68; 5,91); 0,0004
nein	103	60	58,3	6,1	94	38	40,4	21	2,056 (1,165; 3,630); 0,0129	1,441 (1,073; 1,935); 0,0153	0,178 (0,0407; 0,3158); 0,0111	1,41 (0,93; 2,11); 0,1019

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung							
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl					%	Me- dian
Gesamtscore												
Ethnizität												
kaukasisch	115	77	67,0	6,0	129	65	50,4	14	1,995 (1,186; 3,355); 0,0092	1,329 (1,073; 1,646); 0,0096	0,166 (0,0439; 0,2875); 0,0077	1,42 (1,02; 1,98); 0,0395
asiatisch	16	10	62,5	6,1	5	0	0,0	n. b.	n. b.	0,667 (0,102; 4,354); 0,0351	0,625 (0,3878; 0,8622); <0,0001	n. b.
andere	3	1	33,3	6,4	4	2	50,0	26	0,500 (0,023; 11,088); 0,6611	1,800 (0,312; 10,390); 1,0000	-0,167 (-0,8910; 0,5577); 0,6520	1,73 (0,11; 27,89); 0,6985
unbekannt / nicht angegeben	5	3	60,0	9,3	3	1	33,3	n. b.	3,000 (0,150; 59,881); 0,4721	n. b.	0,267 (-0,4181; 0,9515); 0,4453	1,36 (0,14; 13,19); 0,7918
Extranodal												
ja	83	51	61,4	6,0	85	43	50,6	12	1,557 (0,843; 2,875); 0,1573	1,215 (0,927; 1,592); 0,1656	0,109 (-0,0406; 0,2578); 0,1538	1,36 (0,90; 2,04); 0,1397
nein	56	40	71,4	6,0	56	25	44,6	26	3,100 (1,416; 6,786); 0,0046	1,600 (1,144; 2,238); 0,0070	0,268 (0,0919; 0,4438); 0,0028	1,56 (0,95; 2,59); 0,0811

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verbesserung							
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl					%	Me- dian
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte												
ja	16	12	75,0	3,1	17	5	29,4	48	7,200 (1,545; 33,556); 0,0119	2,550 (1,159; 5,612); 0,0149	0,456 (0,1527; 0,7591); 0,0032	4,69 (1,47; 15,01); 0,0091
nein	123	79	64,2	6,1	124	63	50,8	14	1,738 (1,044; 2,894); 0,0335	1,264 (1,017; 1,572); 0,0395	0,134 (0,0121; 0,2564); 0,0313	1,29 (0,93; 1,80); 0,1328
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>												

Tabelle 4-69: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt FACT-Lym, Studie MCL3001

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung						
		An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
MCL3001, Gesamtpopulatin												
<i>Trial Outcome Index</i>												
Extranodal												
ja	83	47	56,6	6,1	85	36	42,4	15	1,777 (0,964; 3,274); 0,0652	1,337 (0,979; 1,825); 0,0893	0,143 (-0,0069; 0,2924); 0,0616	1,50 (0,97; 2,33); 0,0707
nein	56	40	71,4	6,1	56	19	33,9	30	4,868 (2,185; 10,849); 0,0001	2,105 (1,409; 3,145); 1,309E-04	0,375 (0,2036; 0,5464); <0,0001	2,21 (1,28; 3,83); 0,0045
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte												
ja	16	12	75,0	3,1	17	3	17,6	18	14,0 (2,599; 75,400); 0,0021	4,250 (1,465; 12,330); 0,0016	0,574 (0,2945; 0,8526); <0,0001	6,35 (1,75; 23,10); 0,0050
nein	123	75	61,0	6,1	124	52	41,9	26	2,163 (1,301; 3,597); 0,0029	1,454 (1,132; 1,868); 0,0034	0,190 (0,0680; 0,3128); 0,0023	1,53 (1,07; 2,19); 0,0196
Gesamtscore												
Region												

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil- nehmer	Verbesserung							
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl					%	Me- dian
Asien	16	10	62,5	6,1	4	0	0,0	n. b.	n. b.	1,205 (0,970; 1,497); 0,0867	0,625 (0,3878; 0,8622); <0,0001	n. b.
Europa	108	70	64,8	6,0	119	64	53,8	13	1,583 (0,927; 2,702); 0,0922	3,300 (1,320; 8,252); 0,1055	0,110 (-0,0167; 0,2374); 0,0887	1,26 (0,90; 1,78); 0,1771
andere	15	11	73,3	6,1	18	4	22,2	n. b.	9,625 (1,953; 47,440); 0,0054	n. b.	0,511 (0,2162; 0,8060); 0,0007	4,00 (1,24; 12,97); 0,0207

a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für *Proportion Differences*.
b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines *Cox-Proportional-Hazard Model*

FACT-Lym, MCID-Verschlechterung

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung FACT-Lym, Studie MCL3001

Subgruppe	Endpunkt	FACT-Lym		
		Lymphom Subskala	TOI Score	Gesamtscore
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)		0,6684	0,3822	0,2998
Geschlecht (m, w)		0,9539	0,4155	0,2926
Ethnizität (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere vs. unbekannt/nicht angegeben)		0,3624	0,4589	0,4631
Region (Asien vs. Europa vs. andere)		0,4683	0,4190	0,4711
Vorherige Therapie mit Lenalidomid (ja vs. nein)		0,6466	0,2843	0,3508
Vorherige Therapie mit Bortezomib (ja vs. nein)		0,9654	0,5625	0,8361
RAI-Stadium (Stadium I-III vs. IV)		0,5916	0,5234	0,7793
Extranodal (ja vs. nein)		0,7985	0,7027	0,7755
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1 vs. 2)		0,7823	0,5347	0,5347
Tumormasse (Bulky Disease) (≥ 5 cm vs. < 5 cm) ^b		0,6145	0,2276	0,3328
Tumormasse (Bulky Disease) (≥ 10 cm vs. < 10 cm) ^b		0,8885	0,0194	0,5481
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)		0,5581	0,6128	0,4527
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)		0,0041	0,4515	0,0492
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (ja vs. nein)		0,7440	0,9122	0,8953
Einnahme von CYP3A4-Induktoren (ja vs. nein)		0,7712	0,7337	0,4048
MIPI (IWRS) (Niedriges Risiko vs. mittleres Risiko vs. hohes Risiko)		0,1552	0,1639	0,0728
Anzahl Vortherapien (IWRS) (≥ 3 vs. < 3)		0,8987	0,9125	0,7426

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.

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Für den Endpunkt TOI Score (p = 0,0194) zeigte sich in der Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Die Subgruppenanalyse lieferte für die Subgruppe bei den Endpunkten Lymphom-Subskala (p = 0,0041) und Gesamtscore (p = 0,0492) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

MIPI (IWRS)

Für die Subgruppe MIPI (IWRS) ergaben sich bei den Endpunkten Lymphom-Subskala (p = 0,1552), TOI Score (p = 0,1639) und Gesamtscore (p = 0,0728) Hinweise auf eine Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$), Endpunkt FACT-Lym, Studie MCL3001, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
		An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
MCL3001												
Lymphom Subskala												
MIPI (IWRS)												
Niedriges Risiko (0-3)	46	10	21,7	n. e.	48	30	62,5	12	0,167 (0,067; 0,415); 0,0001	0,348 (0,193; 0,628); <0,0001	-0,408 (-0,5892; -0,2260); <0,0001	0,16 (0,07; 0,34); <0,0001
Mittleres Risiko (4-5)	62	22	35,5	81	62	32	51,6	9,4	0,516 (0,251; 1,060); 0,0715	0,688 (0,455; 1,039); 0,1027	-0,161 (-0,3335; 0,0109); 0,0664	0,42 (0,24; 0,72); 0,0018
Hohes Risiko (6-11)	31	5	16,1	n. e.	31	11	35,5	6,4	0,350 (0,105; 1,169); 0,0880	0,455 (0,179; 1,155); 0,1455	-0,194 (-0,4060; 0,0189); 0,0742	0,17 (0,05; 0,51); 0,0016
<i>Trail Outcome Index</i>												
MIPI (IWRS)												
Niedriges Risiko (0-3)	46	16	34,8	102	48	34	70,8	9,1	0,220 (0,092; 0,524); 0,0006	0,491 (0,318; 0,759); 8,422E-04	-0,361 (-0,5489; -0,1722); 0,0002	0,25 (0,13; 0,47); <0,0001
Mittleres Risiko (4-5)	62	31	50,0	30	62	40	64,5	6,1	0,550 (0,268; 1,130); 0,1037	0,775 (0,568; 1,057); 0,1461	-0,145 (-0,3174; 0,0271); 0,0986	0,51 (0,31; 0,81); 0,0049
Hohes Risiko (6-11)	31	14	45,2	13	31	17	54,8	6,1	0,678 (0,249; 1,844); 0,4468	0,824 (0,498; 1,361); 0,6119	-0,097 (-0,3445; 0,1510); 0,4439	0,30 (0,14; 0,66); 0,0028

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

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirrolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
		An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Me- dian				
Gesamtscore												
MIPI (IWRS)												
Niedriges Risiko (0-3)	46	19	41,3	101	48	36	75,0	9,1	0,235 (0,097; 0,565); 0,0012	0,551 (0,376; 0,806); 0,0015	-0,337 (-0,5247; -0,1492); 0,0004	0,26 (0,14; 0,49); <0,0001
Mittleres Risiko (4-5)	62	37	59,7	13	62	39	62,9	6,1	0,873 (0,423; 1,799); 0,7124	0,949 (0,717; 1,255); 0,8538	-0,032 (-0,2036; 0,1391); 0,7122	0,67 (0,43; 1,06); 0,0858
Hohes Risiko (6-11)	31	12	38,7	15	31	17	54,8	6,1	0,520 (0,189; 1,430); 0,2052	0,706 (0,409; 1,219); 0,3087	-0,161 (-0,4064; 0,0838); 0,1972	0,36 (0,17; 0,78); 0,0093
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>												

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

Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID- Verschlechterung mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$), Endpunkt FACT-Lym, Studie MCL3001, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b		
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung							
		An- zahl	%		Me- dian	An- zahl					%	Median
MCL3001, Gesamtpopulation												
Lymphom Subskala												
Refaktäre Erkrankung												
ja	36	3	8,3	n. e.	47	26	55,3	9,7	0,073 (0,020; 0,273); <0,0001	0,151 (0,049; 0,459); <0,0001	-0,470 (-0,6382; -0,3015); <0,0001	0,07 (0,02; 0,24); <0,0001
nein	103	34	33,0	81	94	47	50,0	12	0,493 (0,277; 0,877); 0,0161	0,660 (0,469; 0,929); 0,0202	-0,170 (-0,3058; -0,0340); 0,0143	0,36 (0,22; 0,57); <0,0001
<i>Trial Outcome Index</i>												
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)												
≥ 10 cm	22	5	22,7	n. e.	26	19	73,1	6,1	0,108 (0,029; 0,406); 0,0010	0,311 (0,139; 0,696); 0,0012	-0,503 (-0,7479; -0,2591); <0,0001	0,21 (0,07; 0,58); 0,0027
< 10 cm	117	56	47,9	30	115	72	62,6	6,1	0,548 (0,325; 0,926); 0,0245	0,764 (0,604; 0,968); 0,0256	-0,147 (-0,2740; -0,0209); 0,0224	0,42 (0,29; 0,60); <0,0001

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

Subgruppe	Ibrutinib				Temsirolimus				OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien- teil- nehmer	Verschlechterung						
		An- zahl	%	Me- dian		An- zahl	%	Median				
Gesamtscore												
Refaktäre Erkrankung												
ja	36	11	30,6	n. e.	47	31	66,0	6,1	0,227 (0,090; 0,576); 0,0018	0,463 (0,272; 0,790); 0,0019	-0,354 (-0,5565; -0,1515); 0,0006	0,25 (0,13; 0,52); 0,0002
nein	103	57	55,3	15	94	61	64,9	6,1	0,670 (0,377; 1,191); 0,1726	0,853 (0,679; 1,072); 0,1919	-0,096 (-0,2317; 0,0406); 0,1689	0,52 (0,36; 0,76); 0,0007
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> .												
b HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>												

FACT-Lym, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analysen)Tabelle 4-73: Ergebnisse des Interaktionstests für FACT-Lym Mittelwertdifferenzen zur *Baseline*, Studie MCL3001

Subgruppe	Endpunkt	FACT-Lym		
		Lymphom Subskala	TOI Score	Gesamtscore
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)		0,2370	0,6368	0,8481
Geschlecht (m, w)		0,0242	0,1087	0,1200
Ethnizität (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere vs. unbekannt/nicht angegeben)		0,0431	0,0253	0,0700
Region (Asien vs. Europa vs. andere)		0,0706	0,0361	0,1037
Vorherige Therapie mit Lenalidomide (ja vs. nein)		0,9050	0,7054	0,9529
Vorherige Therapie mit Bortezomib (ja vs. nein)		0,7196	0,3537	0,5768
RAI-Stadium (Stadium I-III vs. IV)		0,0002	0,0029	0,0083
Extranodal (ja vs. nein)		0,1700	0,2994	0,1639
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1 vs. 2)		0,0867	0,0976	0,1127
Tumormasse (Bulky Disease) (≥ 5 cm vs. < 5 cm) ^b		0,1729	0,1509	0,0363
Tumormasse (Bulky Disease) (≥ 10 cm vs. < 10 cm) ^b		0,0178	0,0289	0,0551
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)		0,1096	0,0327	0,0295
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)		0,5589	0,7492	0,5652
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (ja vs. nein)		0,6789	0,8053	0,5301
Einnahme von CYP3A4-Induktoren (ja vs. nein)		0,0937	0,0076	0,0050
MIPI (IWRS) (Niedriges Risiko vs. mittleres Risiko vs. hohes Risiko)		0,0058	0,0020	0,0074
Anzahl Vortherapien (IWRS) (≥ 3 vs. < 3)		0,1926	0,3496	0,3090

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.

Lymphom Subskala

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte die Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,0242$) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Die Subgruppenanalyse lieferte für die Subgruppe Ethnizität bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,0431$) einen Beleg auf eine Effektmodifikation.

Region

Ein weiterer Beleg für einen modifizierten Effekt ergab sich aus der Analyse der Subgruppe Region bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,0361$).

RAI-Stadium

Die Subgruppe RAI-Stadium zeigte in der Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,0002$) einen Beleg für eine Modifikation des Effekts.

Extranodal

Für die Subgruppe Extranodal lieferte die Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,1700$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance – Status bei Randomisierung

Bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,0867$) zeigte die Subgruppe *ECOG Performance – Status bei Randomisierung* einen Hinweis auf einen modifizierten Effekt.

Tumormasse (Bulky Disease) (5 cm)

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation zeigte sich bei der Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (5 cm) bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,178$).

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Ein Beleg für Effektmodifikation lieferte die Subgruppenanalyse der Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,178$).

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Für die Subgruppe Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte ergab sich bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,1096$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren wies in der Subgruppenanalyse einen Hinweis auf Effektmodifikation bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,0937$) auf.

MIPI (IWRS)

Die Analyse der Subgruppe MIPI (IWRS) lieferte bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,0058$) einen Beleg auf einen modifizierten Effekt.

Anzahl Vortherapien

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation ergab sich bei dem Endpunkt Lymphom Subskala ($p = 0,1926$) aus der Analyse der Subgruppe Anzahl Vortherapien.

TOI Score*Geschlecht*

Die Subgruppenanalyse lieferte für die Subgruppe Geschlecht bei dem Endpunkt TOI Score ($p = 0,1087$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Die Subgruppe Ethnizität zeigte bei der Subgruppenanalyse für den Endpunkt TOI Score ($p = 0,0253$) einen Beleg für Effektmodifikation.

Region

Für den Endpunkt TOI Score ergab sich aus der Subgruppenanalyse ein Beleg auf Effektmodifikation in der Subgruppe Region ($p = 0,0361$).

RAI-Stadium

Für die Subgruppe RAI-Stadium zeigte sich bei dem Endpunkt TOI Score ($p = 0,0029$) ein Beleg für eine Modifikation des Effekts.

ECOG Performance – Status bei Randomisierung

Die Analyse der Subgruppe *ECOG Performance – Status bei Randomisierung* zeigte einen Hinweis auf Effektmodifikation bei dem Endpunkt TOI Score ($p = 0,0976$).

Tumormasse (Bulky Disease) (5 cm)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (5 cm) ergab sich bei dem Endpunkt TOI Score ($p = 0,1509$) ein Hinweis auf einen modifizierten Effekt.

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) lieferte die Analyse bei dem Endpunkt TOI Score ($p = 0,0289$) einen Beleg für einen modifizierten Effekt.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte lieferte bei dem Endpunkt TOI Score ($p = 0,0327$) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Für die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren zeigte sich bei dem Endpunkt TOI Score ($p = 0,0076$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

MIPI (IWRS)

Bei dem Endpunkt TOI Score ($p = 0,0020$) lieferte die Analyse der Subgruppe MIPI (IWRS) einen Beleg für einen modifizierten Effekt.

Gesamtscore*Geschlecht*

Die Subgruppenanalyse der Subgruppe Geschlecht lieferte bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,1200$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Die Subgruppe Ethnizität zeigte bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,0700$) ebenfalls einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppe Region ergab sich bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,1037$) ein Hinweis auf einen modifizierten Effekt.

RAI-Stadium

Bei dem Endpunkt Gesamtscore lieferte die Analyse der Subgruppe RAI-Stadium ($p = 0,0083$) einen Beleg für Effektmodifikation.

Extranodal

Die Subgruppe Extranodal wies bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,1639$) einen Hinweis für einen modifizierten Effekt auf.

ECOG Performance – Status bei Randomisierung

Für den Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,1127$) zeigte sich bei der Subgruppe *ECOG Performance – Status bei Randomisierung* ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease) (5 cm)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (5 cm) lieferte die Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,0363$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Die Subgruppenanalyse der Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) zeigte bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,0551$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Für die Subgruppe Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte ergab sich in der Analyse bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,0295$) ein Beleg für einen modifizierten Effekt.

Einnahme von CYP3A4-Induktoren

Die Subgruppe Einnahme von CYP3A4-Induktoren zeigte bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,0050$) ebenfalls einen Beleg auf Effektmodifikation.

MIPI (IWRS)

Die Subgruppenanalyse der Subgruppe MIPI (IWRS) zeigte einen Beleg für Effektmodifikation bei dem Endpunkt Gesamtscore ($p = 0,0074$).

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

Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ Fact-Lym (Mittelwertdifferenzen), Studie MCL3001, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, \pm STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, \pm STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
Lymphom Subskala									
MCL3001	Region								
	Asien	16	15 49,800 (7,580)	1,421 (0,994)	4	4 39,250 (10,782)	-10,33 (2,949)	11,756 (5,745; 17,767) 0,0003	2,808 (1,357; 4,259)
	Europa	108	101 48,248 (8,273)	3,996 (0,531)	119	104 44,538 (9,341)	-0,837 (0,640)	4,834 (3,366; 6,301) <,0001	0,811 (0,526; 1,096)
	andere	15	15 43,067 (9,684)	5,222 (1,717)	18	16 45,563 (11,553)	1,989 (2,061)	3,232 (-2,152; 8,617) 0,2299	0,433 (-0,280; 1,146)
	Extranodal								
	nein	56	55 47,727 (8,918)	3,586 (0,809)	48	44,208 (10,300)	-2,045 (0,984)	5,631 (3,468; 7,793) <,0001	0,883 (0,477; 1,289)
	ja	83	76 47,908 (8,232)	4,361 (0,590)	76	44,684 (9,291)	-0,468 (0,750)	4,829 (3,120; 6,538) <,0001	0,822 (0,491; 1,153)
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung								
	0	67	66 49,500 (7,263)	3,823 (0,575)	67	61 45,754 (9,676)	-2,389 (0,714)	6,212 (4,603; 7,820) < 0,0001	1,214 (0,835; 1,593)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
	1	71	65 46,138 (9,337)	3,782 (0,767)	72	61 43,098 (9,640)	0,417 (0,994)	3,365 (1,212; 5,518) 0,0024	0,482 (0,128; 0,837)
	2	2	k. A.	k. A.	k. A.	49,000 (4,243)	k. A.	k. A.	k. A.
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)									
	< 5 cm	65	62 48,371 (9,126)	1,765 (0,708)	66	58 44,397 (9,330)	-2,587 (0,869)	4,352 (2,545; 6,159) < 0,0001	0,714 (0,345; 1,084)
	≥ 5 cm	74	68 47,221 (7,906)	5,153 (0,663)	75	66 44,591 (10,003)	-0,182 (0,857)	5,335 (3,369; 7,302) < 0,0001	0,856 (0,501; 1,210)
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte									
	nein	123	117 48,162 (8,462)	3,395 (0,492)	124	110 45,136 (9,187)	-1,008 (0,621)	4,403 (3,009; 5,797) <,0001	0,743 (0,474; 1,012)
	ja	16	14 45,071 (8,562)	7,062 (1,764)	17	14 39,500 (12,005)	-1,019 (1,894)	8,081 (3,694; 12,468) 0,0011	1,189 (0,381; 1,997)
Einnahme von CYP3A4-Induktoren									
	nein	129	121 48,256 (8,255)	3,771 (0,477)	123	106 44,274 (9,725)	-1,468 (0,621)	5,239 (3,872; 6,606) <,0001	0,902 (0,629; 1,176)
	ja	10	10 42,700	1,370	18	18 45,833	1,959	-0,588 (-6,590; 5,413)	-0,076

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
			(10,089)	(2,226)		(9,389)	(1,922)	0,8422	(-0,849; 0,697)
	Anzahl Vortherapien (IWRS)								
	< 3	85	83 47,361 (8,250)	3,449 (0,658)	85	76 45,000 (10,381)	-0,792 (0,818)	4,241 (2,441; 6,041) <,0001	0,647 (0,328; 0,966)
	≥ 3	54	48 48,646 (8,929)	4,434 (0,636)	56	48 43,708 (8,425)	-1,651 (0,821)	6,086 (4,232; 7,939) < 0,0001	1,199 (0,764; 1,635)
TOI Score									
	Geschlecht								
	m	100	94 87,213 (16,771)	4,112 (1,154)	108	93 78,989 (19,125)	-6,131 (1,446)	10,243 (6,925; 13,561) < 0,0001	0,812 (0,513; 1,110)
	w	39	37 87,973 (15,363)	5,533 (1,641)	33	31 83,355 (14,919)	-0,516 (1,821)	6,048 (2,059; 10,038) 0,0034	0,604 (0,116; 1,092)
MCL3001	ECOG Performance-Status bei Randomisierung								
	0	67	66 92,576 (14,610)	3,911 (1,126)	67	61 85,393 (17,910)	-7,605 (1,396)	11,516 (8,365; 14,667) < 0,0001	1,151 (0,774; 1,527)
	1	71	65 82,200 (16,427)	5,714 (1,521)	72	61 74,492 (17,132)	-1,227 (1,920)	6,941 (2,702; 11,180) 0,0015	0,509 (0,154; 0,865)
	2	2				88,500			

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
						(12,021)			
	Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
	< 5 cm	65	62 87,452 (17,189)	1,362 (1,405)	66	58 79,793 (17,978)	-7,144 (1,718)	8,506 (4,913; 12,099) < 0,0001	0,705 (0,336; 1,075)
	≥ 5 cm	74	68 87,044 (15,469)	6,407 (1,285)	75	66 80,333 (18,538)	-3,538 (1,639)	9,945 (6,165; 13,725) < 0,0001	0,829 (0,476; 1,183)
Gesamtscore									
MCL3001	Geschlecht								
	m	100	94 128,05 (22,670)	4,023 (1,429)	108	93 117,72 (24,063)	-7,248 (1,801)	11,272 (7,148; 15,395) < 0,0001	0,719 (0,423; 1,015)
	w	39	37 127,83 (20,197)	8,050 (2,238)	33	31 120,18 (20,028)	0,675 (2,466)	7,374 (1,956; 12,793) 0,0082	0,541 (0,055; 1,028)
	Ethnizität								
	kaukasisch	115	108 126,61 (22,223)	6,196 (1,303)	129	113 119,12 (22,519)	-3,923 (1,540)	10,119 (6,577; 13,661) < 0,0001	0,673 (0,402; 0,944)
	asiatisch	16	15 138,76 (16,098)	-0,700 (2,141)	5	4 110,33 (21,073)	-26,79 (6,536)	26,094 (12,871; 39,318) 0,0003	2,869 (1,405; 4,334)
	andere	3	3		4	106,08			

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
			110,83 (33,932)			(32,247)			
	Unbekannt/nicht angegeben	5	5 135,73 (12,062)	-2,633 (3,773)	3	115,78 (40,308)	-14,65 (7,572)	12,022 (-11,57; 35,612) 0,2229	1,198 (-0,385; 2,781)
Region									
	Asien	16	15 138,76 (16,098)	-0,700 (2,141)	4	4 110,33 (21,073)	-26,79 (6,536)	26,094 (12,871; 39,318) 0,0003	2,869 (1,405; 4,334)
	Europa	108	101 126,97 (22,431)	5,790 (1,367)	119	104 118,05 (22,430)	-4,199 (1,619)	9,989 (6,219; 13,758) < 0,0001	0,658 (0,376; 0,939)
	andere	15	15 124,06 (21,490)	8,085 (3,414)	18	16 122,21 (28,034)	-0,791 (4,077)	8,875 (-1,296; 19,046) 0,0849	0,600 (-0,121; 1,321)
Extranodal									
	Nein	56	55 128,29 (21,396)	5,658 (1,971)	56	48 116,06 (25,126)	-7,480 (2,362)	13,138 (7,878; 18,397) < 0,0001	0,852 (0,448; 1,257)
	ja	83	76 127,77 (22,436)	5,431 (1,502)	85	76 119,78 (21,715)	-4,034 (1,900)	9,465 (5,123; 13,807) < 0,0001	0,635 (0,309; 0,961)

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

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a	Standardisierte mittlere Differenz ^b (95 %-KI)
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Wert zur Baseline (n ^c , MW, ± STD)	Veränderung zur Baseline ^a (LS Mean, SE)		
<i>ECOG Performance-Status bei Randomisierung</i>									
	0	67	66 134,62 (20,228)	5,031 (1,423)	67	61 123,89 (22,998)	-8,211 (1,762)	13,242 (9,257; 17,228) < 0,0001	1,048 (0,676; 1,419)
	1	71	65 121,25 (21,663)	5,830 (1,935)	72	61 112,26 (21,964)	-1,627 (2,460)	7,458 (2,060; 12,855) 0,0071	0,428 (0,075; 0,782)
	2	2	k. A.	k. A.	k. A.	134,50 (10,607)	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Tumormasse (Bulky Disease)</i>									
	< 10 cm	117	111 127,69 (22,822)	4,434 (1,205)	115	101 117,88 (24,277)	-5,861 (1,533)	10,295 (6,934; 13,656) < 0,0001	0,733 (0,455; 1,012)
	≥ 10 cm	22	19 128,18 (15,521)	9,285 (3,286)	26	23 120,36 (17,049)	-2,340 (3,696)	11,626 (2,341; 20,911) 0,0153	0,717 (0,090; 1,345)
<p>a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i>-Methode.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g</p> <p>c: n = Anzahl Studienteilnehmer mit post-Baseline-Wert</p>									

Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,05$ FACT Lym (Mittelwertdifferenzen), Studie MCL3001, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
MCL3001, Gesamtpopulation								
Lymphom Subskala								
Geschlecht								
männlich	100	94 47,596 8,744	3,579 (0,579)	108	93 43,484 (10,407)	-1,869 (0,728)	5,448 (3,784; 7,111); < 0,0001	0,859 (0,559; 1,159)
weiblich	39	37 48,432 (7,904)	4,176 (0,949)	33	31 47,548 (6,109)	1,428 (1,071)	2,747 (0,390; 5,105) 0,0228	0,470 (-0,014; 0,954)
Ethnizität								
kaukasisch	115	108 47,611 (8,529)	4,288 (0,524)	129	113 44,929 (9,275)	-0,569 (0,627)	4,857 (3,426; 6,288) < 0,0001	0,797 (0,523; 1,071)
asiatisch	16	15 49,800 (7,580)	1,421 (0,994)	5	4 39,250 (10,782)	-10,33 (2,949)	11,756 (5,745; 17,767) 0,0003	2,808 (1,357; 4,259)
andere	3	3 40,667 (k. A.)	k. A. (k. A.)	4	4 36,750 (17,347)	k. A.	k. A.	k. A.

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
unbekannt	5	5 51,000 (5,477)	-0,238 (1,087)	3	45,667 (10,116)	-1,181 (1,802)	0,943 (-3,539; 5,425) 0,6489	0,433 (-0,280; 1,146)
RAI-Stadium								
I-III	27	27 48,000 (7,206)	1,120 (1,656)	21	19 41,000 (11,528)	-4,895 (1,632)	6,015 (2,447; 9,582) 0,0013	0,752 (0,145; 1,360)
IV	112	104 47,788 (8,828)	4,314 (0,484)	120	105 45,133 (9,199)	-0,198 (0,617)	4,512 (3,128; 5,897) < 0,0001	0,796 (0,515; 1,078)
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
≥ 10 cm	22	19 47,789 (4,995)	6,901 (1,102)	26	23 43,912 (7,323)	2,340 (1,280)	4,561 (1,426; 7,697) 0,0053	0,822 (0,188; 1,456)
< 10 cm	117	111 47,766 (8,976)	3,214 (0,509)	115	101 44,634 (10,138)	-1,788 (0,650)	5,002 (3,577; 6,428) < 0,0001	0,842 (0,561; 1,123)
MIPI (IWRS)								
Niedriges Risiko	46	45 48,089 (8,883)	5,559 (0,696)	48	47 41,957 (12,183)	-1,647 (0,861)	7,206 (5,198; 9,215) < 0,0001	1,354 (0,900; 1,808)
Mittleres Risiko	62	60 47,867 (8,329)	1,958 (0,707)	62	51 46,824 (7,104)	-0,696 (0,890)	2,654 (0,617; 4,689) 0,0110	0,451 (0,073; 0,829)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Hohes Risiko	31	26 47,308 (8,494)	3,719 (1,082)	31	26 44,538 (7,840)	-0,296 (1,441)	4,014 (0,911; 7,117) 0,0122	0,621 (0,064; 1,178)
TOI Score								
Ethnizität								
kaukasisch	115	108 86,167 (16,116)	5,595 (1,014)	129	113 80,938 (17,489)	-3,483 (1,202)	9,078 (6,311; 11,845) < 0,0001	0,744 (0,501; 1,092)
asiatisch	16	15 96,533 (13,266)	-1,035 (2,041)	5	4 68,000 (16,083)	-26,25 (5,963)	25,212 (13,046; 37,377) 0,0002	2,945 (1,464; 4,427)
andere	3	3 72,667 (29,704)	k. A.	4	4 69,000 (28,983)	k. A.	k. A.	k. A.
unbekannt	5	5 96,200 (7,505)	-2,600 (4,370)	3	3 78,667 (32,036)	-10,29 (7,850)	7,686 (-20,52; 35,887) 0,4287	0,697 (-0,788; 2,181)
Region								
Asien	16	15 96,533 (13,266)	-1,035 (2,041)	4	4 68,000 (16,083)	-26,25 (5,963)	25,212 (13,046; 37,377) 0,0002	2,945 (1,464; 4,427)
Europa	108	101 86,960 (16,231)	5,248 (1,057)	119	104 79,952 (17,608)	-3,876 (1,252)	9,124 (6,208; 12,040) < 0,0001	0,777 (0,493; 1,061)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Andere	15	15 81,467 (17,037)	6,091 (2,953)	18	16 83,938 (21,968)	0,307 (3,503)	5,784 (-3,151; 14,719) 0,1960	0,454 (-0,260; 1,168)
RAI-Stadium								
I-III	27	27 87,444 (15,123)	2,451 (3,180)	21	19 70,842 (20,940)	-10,30 (3,065)	12,750 (5,799; 19,701) 0,0006	0,836 (0,224; 1,449)
IV	112	104 87,423 (16,699)	4,788 (0,974)	120	105 81,752 (17,255)	-3,501 (1,230)	8,279 (5,498; 11,060) < 0,0001	0,730 (0,450; 1,010)
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
≥ 10 cm	22	19 86,684 (10,630)	9,177 (2,421)	26	23 80,565 (13,614)	0,550 (2,753)	8,627 (1,771; 15,483) 0,0148	0,718 (0,090; 1,345)
< 10 cm	117	111 87,333 (17,062)	3,666 (0,973)	115	101 79,970 (19,154)	-5,792 (1,234)	9,458 (6,742; 12,175) < 0,0001	0,836 (0,555; 1,117)
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte								
nein	123	117 87,786 (16,259)	3,872 (0,961)	124	110 80,927 (17,542)	-4,269 (1,203)	8,142 (5,427; 10,856) < 0,0001	0,707 (0,439; 0,976)
ja	16	14 84,429 (17,239)	8,934 (3,491)	17	14 73,429 (22,415)	-8,741 (3,783)	17,675 (8,761; 26,589) 0,0006	1,308 (0,486; 2,129)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
nein	129	121 88,231 (16,288)	4,816 (0,945)	123	106 79,406 (18,094)	-5,706 (1,218)	10,522 (7,821; 13,222) < 0,0001	0,920 (0,646; 1,194)
ja	10	10 77,700 (14,182)	-1,911 (3,878)	18	18 84,056 (18,885)	1,237 (3,384)	-3,147 (-13,39; 7,099) 0,5343	-0,232 (-1,007; 0,544)
MIPI (IWRS)								
Niedriges Risiko	46	45 88,711 (16,356)	8,137 (1,351)	48	47 75,128 (21,723)	-5,988 (1,641)	14,125 (10,238; 18,012) < 0,0001	1,383 (0,927; 1,839)
Mittleres Risiko	62	60 87,100 (16,805)	0,069 (1,373)	62	51 83,706 (15,116)	-4,872 (1,711)	4,941 (1,019; 8,863) 0,0140	0,435 (0,057; 0,813)
Hohes Risiko	31	26 85,962 (15,622)	4,963 (2,396)	31	26 81,923 (15,137)	-3,439 (3,137)	8,132 (1,154; 15,109) 0,0232	0,574 (0,019; 1,129)
Gesamtscore								
RAI-Stadium								
I-III	27	27 126,68 (21,195)	1,779 (3,848)	21	19 107,68 (26,152)	-10,94 (3,727)	12,715 (4,296; 21,134) 0,0037	0,688 (0,084; 1,292)
IV	112	104 128,33 (22,196)	5,408 (1,256)	120	105 120,27 (22,054)	-4,238 (1,585)	9,646 (6,060; 13,232) < 0,0001	0,660 (0,381; 0,938)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			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)		
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)								
≥ 5 cm	74	68 128,07 (20,646)	7,942 (1,582)	75	66 119,37 (23,388)	-3,492 (2,029)	11,434 (6,770; 16,098) < 0,0001	0,772 (0,421; 1,123)
< 5 cm	65	62 127,42 (23,281)	0,689 (1,803)	66	58 117,16 (22,842)	-8,778 (2,203)	9,467 (4,864; 14,069) < 0,0001	0,612 (0,246; 0,979)
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte								
nein	123	117 128,46 (21,789)	4,329 (1,218)	124	110 119,20 (22,528)	-4,742 (1,528)	9,071 (5,628; 12,515) < 0,0001	0,621 (0,354; 0,887)
ja	16	14 124,02 (23,474)	11,326 (4,410)	17	14 111,52 (26,881)	-10,86 (4,806)	22,188 (10,782; 33,593) 0,0007	1,295 (0,475; 2,116)
Einnahme von CYP3A4-Induktoren								
nein	129	121 128,83 (22,017)	5,671 (1,180)	123	106 117,57 (22,910)	-6,490 (1,526)	12,160 (8,787; 15,534) < 0,0001	0,850 (0,578; 1,122)
ja	10	10 117,83 (18,855)	-3,721 (5,186)	18	18 122,88 (24,132)	1,665 (4,522)	-5,386 (-18,98; 8,208) 0,4234	-0,297 (-1,074; 0,480)
MIPI (IWRS)								
Niedriges Risiko	46	45 128,98 (22,437)	9,096 (1,644)	48	47 112,21 (26,885)	-6,650 (2,008)	15,747 (10,995; 20,498) < 0,0001	1,263 (0,814; 1,711)

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			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)		
Mittleres Risiko	62	60 127,29 (21,832)	-0,469 (1,778)	62	51 123,44 (19,333)	-5,991 (2,213)	5,522 (0,442; 10,603) 0,0334	0,376 (-0,001; 0,752)
Hohes Risiko	32	26 127,88 (22,032)	6,437 (3,114)	31	26 119,40 (20,378)	-3,258 (4,064)	9,695 (0,814; 18,575) 0,0330	0,527 (-0,026; 1,081)

NebenwirkungenTabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte^{a)} Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE CTC-Grad 3/4	SUE \geq CTC-Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,4719	0,3031	0,7291	0,3569	0,9663	0,0830
Geschlecht (m, w)	0,1443	0,3149	0,0390	0,7183	0,1048	0,2105
Ethnizität (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,6400	0,6727	0,9981	1,0000	0,5910	0,9913
Region (Asien vs. Europa vs. andere)	0,9167	0,2704	0,4632	0,9999	0,6943	0,9799
Vorherige Therapie mit Lenalidomid (ja vs. nein)	0,6818	0,8443	0,9992	0,9907	0,7006	0,3922
Vorherige Therapie mit Bortezomib (ja vs. nein)	0,2666	0,0929	0,5005	0,9053	0,6052	0,3431
RAI-Stadium (Stadium I-III vs. IV)	0,1285	0,2354	0,1157	1,0000	0,3685	0,1112
Extranodal (ja vs. nein)	0,5296	0,6840	0,6043	0,4151	0,7548	0,6809
ECOG PS bei Randomisierung (0 vs. 1 vs. 2)	0,3740	0,0094	0,9627	k. A.	0,9063	0,0060
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (≥ 5 cm) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,7456	0,5308	0,3624	0,6308	0,6015	0,4612
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (≥ 10 cm) (< 10 cm vs. ≥ 10 cm)	0,5907	0,9196	0,6471	0,2697	0,0451	0,9298
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	0,2897	0,0553	0,8505	0,4550	0,1611	0,0661
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,7765	0,7043	0,3550	0,3303	0,0891	0,7039
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren	0,0763	0,0596	0,3300	0,1825	0,2351	0,0999

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE CTC-Grad 3/4	SUE \geq CTC-Grad 3
(ja vs. nein)						
Einnahme von CYP3A4-Induktoren (ja vs. nein)	0,0089	0,0015	0,0157	0,9897	0,1108	0,0003
MIPI (IWRS) (niedriges Risiko vs. mittleres Risiko vs. hohes Risiko)	0,6872	0,7869	0,2834	0,0703	0,3157	0,4545
Anzahl an Vortherapien (IWRS) (< 3 vs. ≥ 3)	0,9477	0,8191	0,1526	0,6691	0,4305	0,7806

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 Subgruppe Alter lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt schwerwiegendes UE \geq CTC Grad 3 (p = 0,0830) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation ergab für die Subgruppe Geschlecht bei den Endpunkten jegliches UE (p = 0,1442) und jegliches UE CTC Grad 3/4 (p = 0,1048) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren zeigte sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten (p = 0,0390) der Subgruppe Geschlecht ein Beleg auf Effektmodifikation.

Vorherige Therapie mit Bortezomib

Für den Endpunkt jegliches SUE (p = 0,0929) zeigte sich bei der Subgruppe Vortherapie mit Bortezomib ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium

Hinweise auf Effektmodifikation zeigten sich für die Subgruppe RAI-Stadium in den Endpunkten jegliches UE (p = 0,1285), UE, die zum Therapieabbruch führten (p = 0,1157), jegliches UE \geq CTC-Grad 3 (p = 0,1709) und schwerwiegende UE \geq CTC-Grad 3 (p = 0,1112).

ECOG PS bei Randomisierung

Die Subgruppe ECOG PS bei Randomisierung zeigte für die Endpunkte jegliches SUE ($p = 0,0094$) und schwerwiegende UE \geq CTC-Grad 3 ($p = 0,0060$) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky Disease) (10 cm)

Bei der Subgruppe Tumormasse (*Bulky Disease*) (10 cm) ergab sich für den Endpunkt jegliches UE CTC-Grad 3/4 ($p = 0,0451$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Hinweise auf Effektmodifikation zeigten sich für die Subgruppe Blastoid History in den Endpunkten jegliches SUE ($p = 0,0553$), jegliches UE CTC-Grad 3/4 ($p = 0,1611$) und schwerwiegende UE \geq CTC-Grad 3 ($p = 0,0661$).

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppe refraktäre Erkrankung lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt jegliches UE CTC-Grad 3/4 ($p = 0,0891$).

Einnahme von CYP3A-Inhibitoren

Hinweise auf Effektmodifikation zeigten sich für die Subgruppe Einnahme von CYP3A-Inhibitoren bei den Endpunkten jegliches UE ($p = 0,0763$), jegliches SUE ($p = 0,0596$), UE, die zum Tod führten ($p = 0,1825$) und schwerwiegende UE \geq CTC-Grad 3 ($p = 0,0999$).

Einnahme von CYP3A-Inhibitoren

Für die Subgruppe Einnahme von CYP3A-Inhibitoren ergab die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten jegliches UE ($p = 0,0089$), jegliches SUE ($p = 0,0015$), UE, die zum Therapieabbruch führten ($p = 0,0157$) und schwerwiegende UE \geq CTC-Grad 3 ($p = 0,0003$) einen Beleg für Effektmodifikation. Zudem zeigte die Analyse für den Endpunkt jegliches UE CTC-Grad 3/4 ($p = 0,1108$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

MIPI (IWRS)

Für den Endpunkt UE, die zum Tod führten ($p = 0,0703$) ergab sich bei der Subgruppe MIPI (IWRS) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl an Vortherapien (IWRS)

Bei der Subgruppe Anzahl an Vortherapien (IWRS) ergab sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch ($p = 0,1526$) führten einen Hinweis auf Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkt Nebenwirkungen, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
MCL3001; jegliches UE										
Gesamtpopulation										
Geschlecht										
M	100	99	99,0	106	105	99,1	0,943 (0,058; 15,280); 0,9670	0,999 (0,973; 1,027); 1,0000	-0,0006 (-0,0274; 0,0262); 0,9670	0,556 (0,407; 0,759); 0,0002
W	39	39	100,0	33	33	100,0	n. b.	n. b.	n. b.	0,301 (0,170; 0,533); <0,0001
RAI-Stadium										
I-III	27	27	100,0	21	21	100,0	n. b.	n. b.	n. b.	0,258 (0,126; 0,527); 0,0002
IV	112	111	99,1	118	117	99,2	0,949 (0,059; 15,353); 0,9704	1,000 (0,976; 1,024); 1,0000	-0,0005 (-0,0245; 0,0236); 0,9705	0,543 (0,404; 0,729); <0,0001
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren										
Nein	92	91	98,9	86	85	98,8	1,071 (0,066; 17,387); 0,9617	1,001 (0,970; 1,033); 1,0000	0,0008 (-0,0303; 0,0318); 0,9618	0,426 (0,302; 0,600); <0,0001
Ja	47	47	100,0	53	53	100,0	n. b.	n. b.	n. b.	0,606 (0,388; 0,947); >0,0277

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
MCL3001; jegliches SUE										
Gesamtpopulation										
Vorherige Therapie mit Bortezomib										
nein	109	49	45,0	119	70	58,8	0,572 (0,338; 0,966); 0,0369	0,764 (0,591; 0,988); 0,0464	-0,1387 (-0,2673; -0,0101); 0,0345	0,452 (0,311; 0,658); <0,0001
ja	30	18	60,0	20	10	50,0	1,500 (0,479; 4,695); 0,4861	1,200 (0,709; 2,032); 0,5669	0,1000 (-0,1806; 0,3806); 0,4849	0,967 (0,441; 2,122); 0,9339
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte										
nein	123	55	44,7	122	72	59,0	0,562 (0,338; 0,932); 0,0256	0,758 (0,592; 0,969); 0,0298	-0,1430 (-0,2669; -0,0192); 0,0236	0,467 (0,326; 0,670); <0,0001
ja	16	12	75,0	17	8	47,1	3,375 (0,769; 14,812); 0,1070	1,594 (0,894; 2,841); 0,1571	0,2794 (-0,0389; 0,5977); 0,0853	1,094 (0,434; 2,758); 0,8494
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren										
nein	92	38	41,3	86	48	55,8	0,557 (0,307; 1,009); 0,0537	0,740 (0,544; 1,007); 0,0715	-0,1451 (-0,2905; 0,0003); 0,0505	0,436 (0,281; 0,676); 0,0002
ja	47	29	61,7	53	32	60,4	1,057 (0,472; 2,366); 0,8922	1,022 (0,747; 1,398); 1,0000	0,0132 (-0,1782; 0,2047); 0,8921	0,733 (0,440; 1,219); 0,2312

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
MCL3001; UE, die zum Therapieabbruch führten										
Gesamtpopulation										
RAI-Stadium										
I-III	27	1	3,7	21	8	38,1	0,063 (0,007; 0,554); 0,0128	0,097 (0,013; 0,718); 0,0035	-0,3439 (-0,5635; -0,1243); 0,0021	0,072 (0,009; 0,581); 0,0135
IV	112	17	15,2	118	33	28,0	0,461 (0,240; 0,887); 0,0203	0,543 (0,321; 0,917); 0,0247	-0,1279 (-0,2326; -0,0231); 0,0167	0,319 (0,176; 0,580); 0,0002
Anzahl an Vortherapien (IWRS)										
< 3	95	9	9,5	91	27	29,7	0,248 (0,109; 0,564); 0,0009	0,319 (0,159; 0,641); <0,0001	-0,2020 (-0,3128; -0,0912); 0,0004	0,208 (0,097; 0,446); <0,0001
≥ 3	44	9	20,5	48	14	29,2	0,625 (0,239; 1,633); 0,3371	0,701 (0,338; 1,456); 0,4702	-0,0871 (-0,2624; 0,0882); 0,3301	0,384 (0,162; 0,910); 0,0296
MCL3001; UE, die zum Tod führten										
Gesamtpopulation										
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren										
nein	92	10	10,9	86	9	10,5	1,043 (0,402; 2,705); 0,9305	1,039 (0,443; 2,433); 1,0000	0,0040 (-0,0867; 0,0948); 0,9304	0,621 (0,247; 1,562); 0,3118
ja	47	5	10,6	53	2	3,8	3,036 (0,560; 16,449); 0,1978	2,819 (0,574; 13,854); 0,2486	0,0686 (-0,0333; 0,1706); 0,1871	1,645 (0,310; 8,714); 0,5585

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
MIPI (IWRS)										
Niedriges Risiko (0-3)	46	2	4,3	48	2	4,2	1,045 (0,141; 7,749); 0,9653	1,043 (0,153; 7,102); 1,0000	0,0018 (-0,0799; 0,0835); 0,9653	0,685 (0,095; 4,956); 0,7077
Mittleres Risiko (4-5)	62	9	14,5	61	2	3,3	5,009 (1,036; 24,234); 0,0451	4,427 (0,997; 19,662); 0,0539	0,1124 (0,0140; 0,2108); 0,0252	2,436 (0,516; 11,497); 0,2609
Hohes Risiko (6-11)	31	4	12,9	30	7	23,3	0,487 (0,126; 1,875); 0,2954	0,553 (0,180; 1,697); 0,3354	-0,1043 (-0,2962; 0,0876); 0,2868	0,282 (0,076; 1,045); 0,0582
MCL3001; jegliches UE CTC-Grad 3/4										
Gesamtpopulation										
Geschlecht										
M	100	57	57,0	106	78	73,6	0,476 (0,265; 0,855); 0,0130	0,775 (0,631; 0,951); 0,0132	-0,1658 (-0,2941; -0,0376); 0,0113	0,322 (0,222; 0,467); < 0,0001
W	39	14	35,9	33	27	81,8	0,124 (0,041; 0,374); 0,0002	0,439 (0,280; 0,688); <0,0001	-0,4592 (-0,6592; -0,2593); < 0,0001	0,206 (0,103; 0,411); < 0,0001
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte										
Nein	123	60	48,8	122	92	75,4	0,311 (0,180; 0,535); < 0,0001	0,647 (0,526; 0,796); <0,0001	-0,2663 (-0,3831; -0,1495); < 0,0001	0,252 (0,177; 0,360); < 0,0001
Ja	16	11	68,8	17	13	76,5	0,677 (0,145; 3,159); 0,6196	0,899 (0,589; 1,372); 0,7080	-0,0772 (-0,3809; 0,2265); 0,6183	0,487 (0,203; 1,164); 0,1055

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
Refraktäre Erkrankung										
Nein	105	50	48,5	94	73	77,7	0,271 (0,146; 0,505); < 0,0001	0,625 (0,498; 0,784); <0,0001	-0,2912 (-0,4192; -0,1631); < 0,0001	0,235 (0,158; 0,350); < 0,0001
Ja	36	21	58,3	45	32	71,1	0,569 (0,226; 1,434); 0,2315	0,820 (0,588; 1,144); 0,2494	-0,1278 (-0,3363; 0,0807); 0,2297	0,401 (0,223; 0,722); 0,0023
Einnahme von CYP3A4 Induktoren										
Nein	129	65	50,4	121	93	76,9	0,306 (0,177; 0,528); < 0,0001	0,656 (0,538; 0,798); <0,0001	-0,2647 (-0,3791; -0,1503); < 0,0001	0,254 (0,179; 0,358); < 0,0001
Ja	10	6	60,0	18	12	66,7	0,750 (0,151; 3,716); 0,7246	0,900 (0,493; 1,644); 1,0000	-0,0667 (-0,4403; 0,3070); 0,7266	0,644 (0,234; 1,776); 0,3955
MCL3001; schwerwiegende UE ≥ CTC-Grad 3										
Gesamtpopulation										
Alter										
< 65	53	22	41,5	54	19	35,2	1,307 (0,598; 2,856); 0,5015	1,180 (0,728; 1,912); 0,5540	0,0632 (-0,1207; 0,2471); 0,5003	0,932 (0,501; 1,735); 0,8250
≥ 65	86	41	47,7	85	49	57,6	0,669 (0,366; 1,224); 0,1923	0,827 (0,621; 1,102); 0,2216	-0,0997 (-0,2486; 0,0492); 0,1893	0,452 (0,293; 0,696); 0,0003

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
RAI-Stadium										
I-III	27	9	33,3	21	12	57,1	0,375 (0,115; 1,218); 0,1027	0,583 (0,305; 1,117); 0,1441	-0,2381 (-0,5145; 0,0383); 0,0914	0,338 (0,139; 0,822); 0,0167
IV	112	54	48,2	118	56	47,5	1,031 (0,614; 1,730); 0,9086	1,016 (0,776; 1,331); 1,0000	0,0076 (-0,1216; 0,1367); 0,9086	0,700 (0,479; 1,024); 0,0664
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte										
nein	123	51	41,5	122	61	50,0	0,708 (0,428; 1,173); 0,1804	0,829 (0,630; 1,092); 0,2007	-0,0854 (-0,2097; 0,0389); 0,1783	0,531 (0,363; 0,7769); 0,0011
ja	16	12	75,0	17	7	41,2	4,286 (0,968; 18,973); 0,0552	1,821 (0,966; 3,436); 0,0799	0,3382 (0,0224; 0,6541); 0,0358	1,277 (0,490; 3,331); 0,6172
Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren										
nein	92	37	40,2	86	41	47,7	0,738 (0,408; 1,337); 0,3168	0,844 (0,604; 1,177); 0,3652	-0,0746 (-0,2201; 0,0710); 0,3153	0,503 (0,318; 0,796); 0,0033
ja	47	26	55,3	53	27	50,9	1,192 (0,542; 2,621); 0,6618	1,086 (0,751; 1,570); 0,6923	0,0438 (-0,1520; 0,2395); 0,6613	0,821 (0,476; 1,416); 0,4790
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>										

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

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,05$, Endpunkt Nebenwirkungen, Gesamtpopulation

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
MCL3001; jegliches UE										
Gesamtpopulation										
Einnahme von CYP3A4-Induktoren										
nein	129	128	99,2	121	120	99,2	1,067 (0,066; 17,245); 0,9637	1,001 (0,978; 1,023); 1,0000	0,0005 (-0,0216; 0,0226); 0,9638	0,444 (0,334; 0,590); <0,0001
ja	10	10	100,0	18	18	100,0	n. b.	n. b.	n. b.	1,501 (0,589; 3,825); 0,3948
MCL3001; jegliches SUE										
Gesamtpopulation										
ECOG PS bei Randomisierung										
0	67	35	52,2	66	32	48,5	1,162 (0,589; 2,294); 0,6653	1,077 (0,768; 1,511); 0,7298	0,0375 (-0,1323; 0,2074); 0,6648	0,670 (0,410; 1,093); 0,1086
1	71	31	43,7	71	46	64,8	0,421 (0,214; 0,828); 0,0122	0,674 (0,492; 0,923); 0,0180	-0,2113 (-0,3714; -0,0511); 0,0097	0,424 (0,266; 0,675); 0,0003
2	1	1	100,0	2	2	100,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
Einnahme von CYP3A4-Induktoren										
nein	129	58	45,0	121	69	57,0	0,616 (0,373; 1,015); 0,0572	0,788 (0,617; 1,008); 0,0592	-0,1206 (-0,2437; 0,0024); 0,0547	0,462 (0,322; 0,662); <0,0001
ja	10	9	90,0	18	11	61,1	5,727 (0,590; 55,600); 0,1323	1,473 (0,965; 2,247); 0,1937	0,2889 (-0,0032; 0,5809); 0,0525	2,262 (0,913; 5,607); 0,0780
MCL3001; UE, die zum Therapieabbruch führten										
Gesamtpopulation										
Geschlecht										
m	100	17	17,0	106	28	26,4	0,571 (0,290; 1,123); 0,1045	0,644 (0,376; 1,101); 0,1289	-0,0942 (-0,2058; 0,0175); 0,0984	0,385 (0,208; 0,710); 0,0023
w	39	1	2,6	33	13	39,4	0,040 (0,005; 0,332); 0,0028	0,065 (0,009; 0,472); 7,754E-05	-0,3683 (-0,5422; -0,1944); <0,0001	0,042 (0,005; 0,328); 0,0025
Einnahme von CYP3A4-Induktoren										
nein	129	15	11,6	121	39	32,2	0,277 (0,143; 0,535); 0,0001	0,361 (0,210; 0,620); 9,864E-05	-0,2060 (-0,3060; -0,1061); <0,0001	0,208 (0,113; 0,382); <0,0001
ja	10	3	30,0	18	2	11,1	3,429 (0,465; 25,271); 0,2267	2,700 (0,538; 13,556); 0,3150	0,1889 (-0,1301; 0,5079); 0,2458	2,071 (0,339; 12,636); 0,4301

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
MCL3001; jegliches UE CTC-Grad 3/4										
Gesamtpopulation										
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)										
< 10 cm	116	55	47,4	113	86	76,1	0,283 (0,161; 0,498); < 0,0001	0,623 (0,501; 0,775); < 0,0001	-0,2869 (-0,4071; -0,1668); < 0,0001	0,242 (0,168; 0,349); < 0,0001
≥ 10 cm	22	15	68,2	26	19	73,1	0,789 (0,227; 2,748); 0,7103	0,933 (0,645; 1,349); 0,7583	-0,0490 (-0,3077; 0,2098); 0,7108	0,503 (0,236; 1,074); 0,0757
Fehlend	1	1	100,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MCL3001; SUE ≥ CTC-Grad 3										
Gesamtpopulation										
ECOG PS bei Randomisierung										
0	67	32	47,8	66	25	37,9	1,499 (0,752; 2,992); 0,2504	1,261 (0,847; 1,877); 0,2944	0,0988 (-0,0685; 0,2662); 0,2471	0,786 (0,461; 1,343); 0,3789
1	71	30	42,3	71	42	59,2	0,505 (0,259; 0,985); 0,0450	0,714 (0,512; 0,997); 0,0645	-0,1690 (-0,3311; -0,0069); 0,0410	0,469 (0,291; 0,756); 0,0019
2	1	1	100,0	2	1	50,0	n. b.	2,000 (0,500; 7,997); 1,0000	0,5000 (-0,1930; 1,0000); 0,1573	n. b.

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

Subgruppe	Ibrutinib			Temsirrolimus			OR (95 %-KI); p-Wert ^a	RR (95 %-KI); p-Wert ^a	RD (95 %-KI); p-Wert ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
	Anzahl Studien- teilnehmer	UE		Anzahl Studien- teilnehmer	UE					
		Anzahl	%		Anzahl	%				
Einnahme von CYP3A4-Induktoren										
nein	129	54	41,9	121	61	50,4	0,708 (0,430; 1,167); 0,1757	0,830 (0,634; 1,087); 0,2045	-0,0855 (-0,2087; 0,0377); 0,1737	0,500 (0,343; 0,728); 0,0003
ja	10	9	90,0	18	7	38,9	(1,457; 137,30); 0,0223	2,314 (1,251; 4,280); 0,0159	0,5111 (0,2191; 0,8032); 0,0006	3,762 (1,364; 10,379); 0,0105
a: p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-Squared Test und p-Wert für RD basiert auf Wald-Test für <i>Proportion Differences</i> . b: HR und 95 %-KI berechnet auf Basis eines <i>Cox-Proportional-Hazard Model</i>										

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 Phase III-Studie MCL3001 testete die Wirkung von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus. Betrachtet wurden die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben*, *Ansprechen*, *Nebenwirkungen* und *Lebensqualität*.

Mortalität

Gesamtpopulation

Bei Studienteilnehmern, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten zeigte sich ein Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus [HR (95 %-KI): 0,76 (0,53; 1,09), $p = 0,1324$]. Für den Ibrutinib-Arm war das mediane Überleben zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Für den Temsirolimus-Arm betrug das mediane Überleben 21,3 Monate.

Den Studienteilnehmern der Temsirolimus-Gruppe wurde es erlaubt in die Ibrutinib-Gruppe zu wechseln. Im Rahmen des *Cross-overs* wechselten insgesamt 23 Studienteilnehmer der Temsirolimus-Gruppe in den Ibrutinib-Arm und weitere neun Studienteilnehmer erhielten Ibrutinib im Rahmen der nachfolgenden MCL-Therapie, so dass insgesamt 32 Patienten (23 %) nachfolgend Ibrutinib erhielten. Aufgrund des *Cross-over* könnte der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus unterschätzt werden. Zur Korrektur des *Cross-over* wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bestätigen [HR (95 %-KI): 0,76 (0,53; 1,10), $p = 0,1435$; IPCW-Analyse: HR (95 %-KI): 0,78 (0,54; 1,13), $p = 0,1925$; RPST-Analyse: HR (95 %-KI): 0,74 (0,50; 1,09)].

Für die Intervention mit Ibrutinib betrug die Einjahres-Überlebensrate nach 12 Monaten 68 % (95 %-KI: 0,59; 0,75), für die Behandlung mit Temsirolimus hingegen 61 % (95 %-KI: 0,52; 0,69). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte diese Ergebnisse mit 68 % im Ibrutinib-Arm (95 %-KI: 0,59; 0,75) und 62 % im Temsirolimus-Arm (95 %-KI: 0,53; 0,69).

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Zwischen den Behandlungsarmen konnte für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien, wie für die Gesamtpopulation, ein Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Ibrutinib-Therapie festgestellt werden [HR (95 %-KI): 0,724 (0,440; 1,192), $p = 0,2042$]. Für den Ibrutinib-Arm betrug das mediane Überleben 18,59 Monate und für den Temsirolimus-Arm 12,59 Monate.

Für die Intervention mit Ibrutinib in der Subpopulation mit mindestens drei Vortherapien betrug die Einjahres-Überlebensrate nach 12 Monaten 62,3 % (95 %-KI: 47,9; 73,8), für die Behandlung mit Temsirolimus hingegen 51,2 % (95 %-KI: 37,1; 63,7).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Gesamtpopulation

Eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigte die Behandlung mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus [HR (95 % KI): 0,43 (0,32; 0,58); $p < 0,0001$]. Das Risiko für das Eintreten einer Krankheitsprogression oder Tod war mit einer Ibrutinib-Behandlung im Vergleich zur Temsirolimus-Behandlung um 57 % bedeutend reduziert. Mit 14,6 Monaten hatten Studienteilnehmer in der Ibrutinib-Gruppe eine deutlich höhere mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens im Gegensatz zu Teilnehmer unter Temsirolimus-Therapie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,2 Monaten.

Die zusätzliche Auswertung durch einen nicht verblindeten Prüfarzt unterstreicht die Ergebnisse der Hauptanalyse [HR (95 %-KI): 0,43 (0,32; 0,58); $p < 0,0001$], ebenso die IRC-Erhebung, welche den Beginn einer nachfolgenden Therapie als PFS-Ereignis wertet [HR (95 % KI): 0,40 (0,30; 0,54); $p < 0,0001$] und die vom IRC durchgeführte Auswertung, bei welcher die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der letzten Erhebung ohne Krankheitsprogression vor einer Folgetherapie zensiert wurden [HR (95 %-KI): 0,42 (0,30; 0,57); $p < 0,0001$].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Behandlung mit Ibrutinib, bezogen auf das progressionsfreie Überleben, gegenüber einer Temsirolimus-Behandlung erhebliche Vorteile hat.

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigen die Ergebnisse der Subpopulation auch eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber Temozolomid [HR (95 % KI): 0,500 (0,322; 0,776); $p = 0,0016$]. Im Vergleich zu Temozolomid war das Risiko für das Eintreten einer Krankheitsprogression oder Tod um 55 % reduziert. Die Ibrutinib-Subpopulation erreichte den Median des *progressionsfreien Überlebens* nach 10,492 Monaten, die Temozolomid-Subpopulation hingegen nach 4,426 Monaten.

Ansprechen

Gesamtpopulation

Im Ibrutinib-Arm zeigte sich für die Gesamtansprechrates eine Erhöhung um 30,5 % gegenüber dem Temozolomid-Arm [71,9 % vs. 40,4 %; OR (95 %-KI): 3,98 (2,38; 6,65); $p < 0,0001$; RR (95 %-KI): 1,780 (1,420; 2,230); $p < 0,0001$; RD (95 %-KI): 0,3152 (0,2050; 0,4254); $p < 0,0001$]. Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt. Hierbei wurde die Überlegenheit des Ibrutinib-Armes gegenüber dem Temozolomid-Arm durch eine Erhöhung um 30,09 % [77,0 % vs. 46,1 %; OR (95 %-KI): 4,38 (2,53; 7,57); $p < 0,0001$; RR (95 %-KI): 1,670 (1,367; 2,040); $p < 0,0001$; RD (95 %-KI): 0,3088 (0,2008; 0,4168); $p < 0,0001$] ersichtlich. Studienteilnehmer im Ibrutinib-Arm erreichten mit 18,7 % eine deutlich höhere Rate kompletten Ansprechens (CR) im Vergleich zu 1,4 % unter der Behandlung mit Temozolomid.

Während die mediane *Ansprechdauer* von den Studienteilnehmern des Ibrutinib-Armes nicht erreicht wurde (16,2; n. e.), zeigten die Studienteilnehmer des Temozolomid-Armes eine mediane Dauer des Ansprechens von 7 Monaten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [HR (95 %-KI): 0,318 (0,201; 0,505); $p < 0,0001$].

Beide Behandlungsarme, Ibrutinib (2,15 Monate) und Temozolomid (2,14 Monate), zeigten eine vergleichbare mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen [HR (95 %-KI): 0,996 (0,692; 1,435); $p = 0,9834$], aber einen Unterschied in der medianen Zeit bis zum besten Ansprechen [Ibrutinib-Arm: 2,17 Monate; Temozolomid-Arm: 2,14 Monate; HR (95 %-KI): 0,621 (0,432; 0,892); $p = 0,0094$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Für den Endpunkt Gesamtansprechrates bestätigten die Hauptanalysen der Subpopulation die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Für die Hauptanalyse wurde eine Überlegenheit des Ibrutinib-Armes gegenüber dem Temozolomid-Arm ersichtlich. Die Gesamtansprechrates im Ibrutinib-Arm war um 38,3 % erhöht [72,2 vs. 33,9 %; OR (95 %-KI): 5,05 (2,23; 11,45); $p < 0,0001$; RR (95 %-KI): 2,129 (1,425; 3,179); $p < 0,0001$; RD (95 %-KI): 0,3829 (0,2107; 0,5551); $p < 0,0001$].

Bei der medianen *Ansprechdauer* zeigte sich ein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen [HR (95 %-KI): 0,537 (0,272; 1,061); $p = 0,0697$]. Für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes betrug die mediane Ansprechdauer 12,426 Monate, für Studienteilnehmer des Temsirolimus-Armes hingegen 8,230 Monate.

Für die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen bestätigten die Ergebnisse der Subpopulation die der Gesamtpopulation, dabei war die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen zwischen den Behandlungsarmen [2,131 vs. 2,131 Monate; HR (95 %-KI): 1,509 (0,790; 2,879); $p = 0,2104$] vergleichbar. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der Subpopulation im Vergleich zur Gesamtpopulation, vergleichbare Daten zwischen den Behandlungsarmen für die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen [2,131 vs. 2,131 Monate; HR (95 %-KI): 0,927 (0,504; 1,704); $p = 0,8061$].

Zeit bis zur nächsten Behandlung

Gesamtpopulation

Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes erhielten hinsichtlich der *Zeit bis zur nächsten Behandlung* weniger häufig eine Folgetherapie (31,7%) bzw. wurden häufiger aufgrund einer fehlenden Folgetherapie zensiert (68,3 %), als Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms (Folgetherapie: 58,2 %; Zensierung: 41,8 %). Im Ibrutinib-Arm wurde die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* nicht erreicht. Im Temsirolimus-Arm wurde die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* nach 11,6 Monaten (8,0, 13,3) erreicht [HR (95 %-KI): 0,37 (0,25, 0,53); $p < 0,0001$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden auch durch die Ergebnisse der Subpopulation für den Endpunkt *Zeit bis zur nächsten Behandlung* bestätigt. Demnach erhielten weniger Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes Folgetherapien (40,74 %) bzw. wurden häufiger wegen einer fehlenden Folgetherapie zensiert (59,26), als Studienteilnehmer des Temsirolimus-Armes (Folgetherapie: 64,29; Zensierung: 35,71). Die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Armes erreichten die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* nicht. Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms erreichten die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* nach 9,377 Monate (5,180; 13,311) [HR (95 %-KI): 0,414 (0,240; 0,712); $p = 0,0010$].

EQ-5D-5L

Gesamtpopulation

Die *Compliance*-Rate für den EQ-5D-5L-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, betrug durchgehend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Bis zum Zyklus 20 waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bei Zyklus 28 lag die Rücklaufquote im Ibrutinib-Arm bei 47,9 % und im Temozolomid-Arm bei 63,6 %. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum dritten Zyklus 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.

Bei einer MCID von sieben Punkten zeigten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung im *Utility Score* als Studienteilnehmer des Temozolomid-Arms [OR (95 %-KI): 1,784 (1,108; 2,873); $p = 0,00172$]. Zudem wurde eine Verbesserung im Ibrutinib-Arm nach einer deutlich geringeren Zeit erreicht als im Temozolomid-Arm (Median: 12 Wochen gegenüber 29 Wochen). Die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine Verschlechterung im *Utility Score* zeigten, war mit 1,1 % bzw. 56,0 % in beiden Studienarmen vergleichbar. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Ibrutinib-Arm 22 Wochen, im Temozolomid-Arm dagegen 10 Wochen [HR (95 %-KI): 0,60 (0,42; 0,83); $p = 0,0027$].

Wurde für den *Utility Score* eine MCID von zwölf Punkten zu Grunde gelegt, zeigte sich weiterhin für den Ibrutinib-Arm eine statistisch signifikant häufigere Verbesserung. Bei Studienteilnehmer des Interventions-Arms wurde seltener eine Verschlechterung beobachtet als bei denjenigen, die mit Temozolomid behandelt wurden (33,8 vs. 43,3 %). Eine Verschlechterung trat bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms deutlich später auf auf (Median nicht erreicht), als bei Teilnehmern des Temozolomid-Arms (Median: 21 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,53 (0,36; 0,78); $p = 0,0015$].

Für die visuelle Analogskala hatten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms bei einer MCID von sieben Punkten eine deutlich höhere Chance auf eine Verbesserung als Teilnehmer des Temozolomid-Arms [OR (95 %-KI): 2,059 (1,278; 3,316); $p = 0,0030$]. Die Verbesserung trat im Ibrutinib-Arm mit einem Median von 9,1 Wochen wesentlich früher auf als im Temozolomid-Arm (Median: 39 Wochen) [HR (95 %-KI): 1,52 (1,05; 2,19); $p = 0,0246$]. Eine Verschlechterung in der visuellen Analogskala trat im Temozolomid-Arm geringfügig häufiger auf als bei Studienteilnehmern, die Ibrutinib erhalten hatten. Jedoch trat diese Verschlechterung für Teilnehmer unter Temozolomid-Therapie im Median bereits nach 9,1 Wochen auf, während dies für Teilnehmer des Ibrutinib-Arms nach 48 Wochen im Median der Fall war [HR (95 %-KI): 0,47 (0,33; 0,68); $p < 0,0001$].

Auch bei einer MCID von zwölf Punkten hatten die Teilnehmer des Ibrutinib-Arms eine 1,7-fach höhere Chance auf eine Verbesserung in der visuellen Analogskala als Teilnehmer des Vergleichsarms. Zudem zeigte sich für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie bei Berücksichtigung einer MCID von zwölf Punkten ein statistisch signifikant verringertes Risiko, eine Verschlechterung zu erleiden [OR (95 %-KI): 0,486 (0,296; 0,797); $p = 0,0043$]. Auch trat die Verschlechterung unter Temsirolimus-Therapie wesentlich früher auf als unter Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,38 (0,25; 0,57); $p < 0,0001$].

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich für die Visuelle Analogskala und den *Utility Score* ähnliche Verteilungskurven. In der Regel lag die Verteilungskurve des Ibrutinib-Arms über der des Temsirolimus-Arms

Die Ergebnisse für die mittlere Veränderung zur *Baseline* zeigten Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib. Im Ibrutinib-Arm zeigte sich bei den Studienteilnehmer eine Verbesserung der Werte, wohingegen sich die Daten der Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms verschlechterten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 7,827 (5,104; 10,550); $p < 0,0001$].

Für die Domänen Alltägliche Tätigkeiten sowie Schmerz/körperliche Beschwerden zeigte sich im Ibrutinib-Arm eine Verschlechterung, im Temsirolimus-Arm hingegen eine Verbesserung der Ergebnisse. Diese Unterschiede waren ebenfalls statistisch signifikant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): -0,313 (-0,446; -0,179); $p < 0,0001$ bzw. -0,279 (-0,402; -0,156); $p < 0,0001$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Ergebnisse der Subpopulation der Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien waren mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar.

Bei einer MCID von sieben Punkten zeigten ebenfalls mehr Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine klinisch relevante Verbesserung im *Utility Score* als im Temsirolimus-Arm (50,0 vs. 41,1 %). Auch war der Zeitraum bis zur Verbesserung für Teilnehmer unter Ibrutinib-Therapie mit einem Median von 39 Wochen länger als für Studienteilnehmer, die Temsirolimus erhielten (Median 27 Wochen).

Eine Verschlechterung im *Utility Score* erfuhren Studienteilnehmer beider Interventionsarme in ähnlichem Ausmaß (53,7 % bzw. 57,1 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Ibrutinib-Arm betrug 18 Wochen, im Temsirolimus-Arm trat dagegen eine klinisch relevante Verschlechterung bereits nach 9,4 Wochen im Median ein.

Bei Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 12 Punkten zeigten sich in der Tendenz der Ergebnisse keine Unterschiede zu den Ergebnissen, die bei einer MCID von sieben Punkten beobachtet wurden. Auch im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigte sich bei einem Schwellenwert von 12 Punkten keine nennenswerten Abweichungen für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien.

Für einen Schwellenwert von sieben Punkten betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung für die Visuelle Analogskala im Ibrutinib-Arm 8,7 Wochen, im Temsirolimus-Arm hingegen 32 Wochen [HR (95 %-KI): 1,74 (1,01; 3,02); $p = 0,0477$]. Ebenso wie in der Gesamtpopulation zeigten Teilnehmer des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung [OR (95 %-KI): 2,267 (1,055; 4,871); $p = 0,0360$].

Eine Verschlechterung in der Visuellen Analogskala zeigten, ähnlich wie in der Gesamtpopulation häufiger Studienteilnehmer unter Temsirolimus-Therapie als Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (51,8 % gegenüber 38,9 %). Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,42 (0,23; 0,78); $p = 0,0057$]. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht und betrug im Temsirolimus-Arm 9,1 Wochen.

Für den Schwellenwert von zwölf Punkten zeigte sich für die visuelle Analogskala in der Tendenz vergleichbare Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie zur Subpopulation bei einer MCID von 7 Punkten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms nicht erreicht und betrug für den Temsirolimus-Arm 30 Wochen. Auch hier wird eine deutliche Überlegenheit der Intervention mit Ibrutinib gegenüber der Intervention mit Temsirolimus ersichtlich [HR (95 %-KI): 0,33; (0,16; 0,70); $p = 0,0039$].

Zwischen der Subpopulation und der Gesamtpopulation waren die Ergebnisse für die Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens vergleichbar. Die Werte der Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe waren gegenüber jenen des Kontroll-Arms statistisch signifikant verbessert [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 9,583 (5,447; 13,719); $p < 0,0001$].

Für die Domänen Alltägliche Tätigkeiten bzw. Schmerz/körperliche Beschwerden wurden für die Subpopulation im Vergleich zur Gesamtpopulation ähnliche Ergebnisse beobachtet. Es wurden jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten des Temsirolimus-Arms berichtet [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): -0,397 (-0,617; -0,176); $p = 0,0005$ bzw. -0,322 (-0,507; -0,137); $p = 0,0008$].

Für die Ergebnisse der Domänen Beweglichkeit/Mobilität sowie Angst/Niedergeschlagenheit wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet.

Hämatologische Verbesserung

Gesamtpopulation

Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten gegenüber Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arm deutlich höhere Hämoglobin-Werte. Im Studienverlauf zeigten sie einen graduellen Anstieg im Median und Durchschnitt der Hämoglobinwerte, während bei Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms innerhalb der ersten sechs Zyklen ein starker Abfall der Hämoglobin-Werte und nachfolgend eine Stabilisierung und ein gradueller Anstieg im weiteren Verlauf zu beobachten war.

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich auch bezüglich der therapeutischen Maßnahmen zur Stabilisierung bzw. Erhöhung der Hämoglobin-Werte. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms erhielten signifikant weniger Transfusionen als die Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms (17,3 % versus 37,4 %) und signifikant weniger Wachstumsfaktoren (12,2 % versus 24,5 %). Zudem zeigen die Ergebnisse, dass für alle hämatologischen Parameter bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms deutlich weniger hämatologische Grad 3-4 UE auftraten: Grad 3-4 Anämien wurden bei 14 Patienten (10,1 %) vs. 25 Patienten (18 %), Grad 3-4 Thrombopenien bei 27 Patienten (19,4 %) vs. 76 Patienten (54,7 %) und Neutropenien bei 32 Patienten (23 %) vs. 36 Patienten (25,9 %) beobachtet.

Lebensqualität

Gesamtpopulation

Die *Compliance*-Rate, welche sich auf die Studienteilnehmer bezieht, die unter Behandlung waren, betrug in der Studie MCL3001 für den FACT-Lym-Fragebogen durchgehend deutlich über 60 % in beiden Behandlungsarmen. Es waren bis zum Zyklus 20 keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum dritten Zyklus 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.

Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten gegenüber Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms eine deutlich erhöhte Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung in der Lymphom Subskala des FACT-Lym [OR (95 %-KI): 2,953 (1,816; 4,801); $p < 0,0001$]. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie wesentlich seltener auf als unter Temsirolimus-Therapie [OR (95 %-KI): 0,338 (0,205; 0,557); $p < 0,0001$].

Zudem zeigte sich für die Lymphom-Subskala ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 2,19 (1,52; 3,14); $p < 0,0001$] sowie die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,27 (0,18; 0,41); $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,3 Wochen und im Tamsirolimus-Arm 57,3 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, betrug im Tamsirolimus-Arm 9,7 Wochen.

Auch für den *Trial Outcome Index* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber Tamsirolimus. So war bei Studienteilnehmern unter Ibrutinib-Therapie wesentlich häufiger eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten, als bei Studienteilnehmern, die Tamsirolimus erhielten [OR (95 %-KI): 2,616 (1,615; 4,237); $p < 0,0001$]. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat dagegen bei Studienteilnehmern unter Tamsirolimus-Therapie häufiger auf als bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms (64,5 % gegenüber 43,9 %, [OR (95 %-KI): 0,430 (0,266; 0,695); $p = 0,00006$].

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich auch in der Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,79 (1,26; 2,52); $p = 0,0010$] sowie in der Zeit bis zur Verschlechterung: [HR (95 %-KI): 0,37 (0,27; 0,52); $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,1 Wochen und im Tamsirolimus-Arm 29 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Ibrutinib-Arm 39 Wochen und im Tamsirolimus-Arm 6,1 Wochen.

Der Gesamtscore unterschied sich ebenfalls sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,51 (1,10; 2,09); $p = 0,0111$], als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,45 (0,32; 0,62); $p < 0,0001$] zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6 Wochen, im Tamsirolimus-Arm 15 Wochen, während die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Ibrutinib-Arm 19 Wochen und Tamsirolimus-Arm 6,1 Wochen betrug.

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zur *Baseline* zeigte sich, dass Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität hatten für den FACT-Lym als Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe. Eine Verbesserung der Ergebnisse wurde im Ibrutinib-Arm jeweils für die Lymphom-Subskala, den FACT-Lym *Trial Outcome Index* sowie den FACT-Lym *Total Score* dokumentiert, während sich die entsprechenden Werte im Tamsirolimus-Arm deutlich verschlechterten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant und klinisch relevant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 4,835 (3,515; 6,156); $p < 0,0001$, 9,214 (6,634; 11,794); $p < 0,0001$, bzw. 10,442 (7,181; 13,704); $p < 0,0001$].

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Ergebnisse der Subpopulation bestätigten die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Für die Lymphom-Subskala zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 3,74 (1,92; 7,28); $p = 0,0001$], als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,25 (0,12; 0,52); $p = 0,0002$]. Im Ibrutinib-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 6,3 Wochen und im Temozolomid-Arm 57 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, betrug im Temozolomid-Arm 13 Wochen.

Auch für den *Trial Outcome Index* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Ibrutinib gegenüber Temozolomid (Zeit bis zur Verbesserung: HR (95 %-KI): 1,96 (1,12; 3,45); $p = 0,0190$; Zeit bis zur Verschlechterung: HR (95 %-KI): 0,32 (0,17; 0,57); $p = 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,1 Wochen und im Temozolomid-Arm 18 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, betrug im Temozolomid-Arm hingegen 7,1 Wochen.

Ebenso zeigte sich für die Intervention mit Ibrutinib gegenüber Temozolomid für den Gesamtscore eine deutliche statistisch signifikante Überlegenheit (Zeit bis zur Verbesserung: HR (95 %-KI): 1,83 (1,07; 3,15); $p = 0,0282$; Zeit bis zur Verschlechterung: HR (95 %-KI): 0,35 (0,20; 0,61); $p = 0,0003$). Im Ibrutinib-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 6 Wochen, im Temozolomid-Arm hingegen 19 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Ibrutinib-Arm 24 Wochen und im Temozolomid-Arm 6,1 Wochen.

Die Ergebnisse der Subpopulation sind mit jenen der Gesamtpopulation vergleichbar. Auch für die Subpopulation wurde ein deutlicher Vorteil zugunsten der Interventions-Gruppe beobachtet. Bei Studienteilnehmern die mit Ibrutinib behandelt wurden, wurden jeweils für die Lymphom-Subskala, den FACT-Lym *Trial Outcome Index* sowie den FACT-Lym *Total Score* eine Verbesserung der Werte berichtet. Die entsprechenden Werte des Temozolomid-Arms verschlechterten sich jedoch. Die Gruppenunterschiede waren jeweils statistisch signifikant und klinisch relevant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 6,086 (4,232; 7,939); $p < 0,0001$, 10,873 (7,196; 14,549); $p < 0,0001$, bzw. 12,508 (8,109; 16,907); $p < 0,0001$].

Nebenwirkungen

Nahezu sämtliche Teilnehmer beider Studienarme erlitten im Verlauf der Therapie ein unerwünschtes Ereignis. Dieses trat bei Studienteilnehmern des Temozolomid-Arms früher auf (0,9 Wochen) als bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms (1,3 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,478 (0,364; 0,626); $p < 0,0001$]. Für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien waren die Ergebnisse vergleichbar.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat bei Studienteilnehmern unter Temsirolimus-Therapie häufiger auf, als bei Teilnehmern, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten (57,6 % vs. 48,2 %). Auch hier trat ein solches Ereignis im Temsirolimus-Arm früher auf (17,9 Wochen), als im Ibrutinib-Arm (60,7 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,531 (0,381; 0,739); $p = 0,0002$]. Für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien war kein Unterschied zwischen den Studienarmen zu beobachten. Jedoch war auch hier der Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses abhängig vom Therapiearm [HR (95 %-KI): 0,579 (0,347; 0,965); 0,0359].

Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms hatten eine statistisch signifikant größere Chance, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen (29,5 % vs. 12,9 %) [OR (95 %-KI): 0,356 (0,192; 0,658); $p = 0,0010$]. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht [HR (95 %-KI): 0,266 (0,151; 0,468); $p < 0,0001$]. Diese Nebenwirkungen traten im Temsirolimus-Arm wesentlich früher auf, als im Ibrutinib-Arm [HR (95 %-KI): 0,399 (0,174; 0,917); 0,0305].

Bei 10,8 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms und bei 7,9 % der Studienteilnehmer, die Temsirolimus erhielten, trat ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zum Tod führte. Ähnlich verhielt es sich für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien (13,0 % gegenüber 10,7 %). Hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis bestand zwischen den Therapiearmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Schweregrad 3/4 trat statistisch signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Teilnehmern des Temsirolimus-Arms auf [OR (95 %-KI): 0,338 (0,203; 0,563); $p < 0,0001$]. Weiterhin traten solche Ereignisse Temsirolimus-Arm deutlich früher auf, als im Ibrutinib-Arm (2,9 Wochen gegenüber 48 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,279 (0,201; 0,387); $p < 0,0001$]. Für Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien bestand ebenfalls ein Unterschied in der Häufigkeit [OR (95 %-KI): 0,287 (0,128; 0,644); $p = 0,0025$] und in der Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen [HR (95 %-KI): 0,273 (0,160; 0,468); $p < 0,0001$] mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subpopulation mit mindestens drei Vortherapien zeigte sich hinsichtlich eines unerwünschten Ereignisses mit einem CTC-Schweregrad von 5 weder für die Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen noch für die Häufigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 traten in beiden Behandlungsarmen annähernd mit gleicher Häufigkeit auf (45,3 % vs. 48,9 %). Jedoch lag auch hier die mediane Dauer bis zum Ereignis bei 82,9 Wochen für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie, während sie für Teilnehmer des Temsirolimus-Arm bei 30,3 Wochen lag [HR (95 %-KI): 0,607 (0,428; 0,862); $p = 0,0052$]. Bei Studienteilnehmern mit mindestens drei Vortherapien traten diese Nebenwirkungen in beiden Studienarmen häufiger auf als in der Gesamtpopulation (53,7 % bzw. 57,1 %). Hinsichtlich der Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen waren die Ergebnisse mit der Gesamtpopulation vergleichbar.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Therapiearmen Neutropenie (12,9 vs. 16,5 %), Thrombozytopenie (9,4 vs. 42,4 %) und Anämie (7,9 vs. 20,1 %), Pneumonie (7,9 vs. 6,5 %), Hypokalämie (5,8 vs. 8,6 %), Hyperglykämie (0,7 vs. 7,2 %), Hypertriglyceridämie (0,0 vs. 9,4 %); Reduzierte Neutrophilzahl (5,0 vs. 3,6 %), Reduzierte Blutplättchenanzahl (1,4 vs. 13,7 %) und Fatigue (4,3 vs. 7,2 %).

Dieselben unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 zeigte sich für die Subpopulation. Hier waren die unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Therapiearmen: Neutropenie (13,0 % vs. 12,5 %), Thrombozytopenie (11,1 % vs. 53,6 %) und Anämie (11,1 % vs. 17,9 %), Pneumonie (5,6 % vs. 5,4 %), Hypokalämie (1,9 % vs. 5,4 %), Hyperglykämie (0,0 % vs. 3,6 %), Hypertriglyceridämie (0,0 % vs. 7,1 %); Reduzierte Neutrophilzahl (3,7 % vs. 7,1 %), Reduzierte Blutplättchenanzahl (13,7 % vs. 17,9 %) und Fatigue (3,7 % vs. 7,1 %).

Zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe ließen sich statistisch signifikante Unterschiede finden. Die unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 welche häufiger im Temsirolimus-Arm auftraten als im Ibrutinib-Arm waren Thrombozytopenie [OR (95 %-KI): 0,140 (0,072, 0,271); $p < 0,0001$] Anämie [OR (95 %-KI): 0,341 (0,162, 0,716); $p = 0,0045$], Hyperglykämie [OR (95 %-KI): 0,093 (0,012; 0,740); $p = 0,0248$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [OR (95 %-KI): 0,092 (0,021; 0,404); 0,0016]. Eine Hypertriglyceridämie als unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 trat im Temsirolimus-Arm bei 9,4 % der Studienteilnehmer auf, während dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm nicht beobachtet wurde.

Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich auch für die Subpopulation der Interventions- und der Kontroll-Gruppe finden. Die unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 welche im Temsirolimus-Arm häufiger auftraten als im Ibrutinib-Arm waren Thrombozytopenie [OR (95 %-KI): 0,108 [0,040, 0,294; $p < 0,0001$]; Reduzierte Blutplättchenanzahl [OR (95 %-KI): 0,177 (0,037; 0,850); $p = 0,0305$]. Eine Hyperglykämie sowie eine Hypertriglyceridämie als unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 trat im Ibrutinib-Arm nicht auf. Im Temsirolimus-Arm trat die Hyperglykämie hingegen bei 3,6 % und die Hypertriglyceridämie bei 9,4 % der Studienteilnehmer auf. Weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation wurden unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 beobachtet, die statistisch signifikant häufiger im Ibrutinib-Arm als im Temsirolimus-Arm auftraten.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses \geq CTC-Grad 3 in der Gesamtpopulation für Neutropenie [HR (95 %-KI): 0,454 (0,242; 0,852); $p = 0,0139$], Thrombozytopenie [HR (95 %-KI): 0,144 (0,078; 0,266); $p < 0,0001$], Anämie [HR (95 %-KI): 0,257 (0,126; 0,524); $p = 0,0002$], Hypokalämie [HR (95 %-KI): 0,381 (0,151; 0,960); $p = 0,0407$], Hyperglykämie [HR (95 %-KI): 0,056 (0,007; 0,447); $p = 0,0066$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [HR (95 %-KI): 0,073 (0,017; 0,320); $p = 0,0005$]. Diese statistisch signifikanten Unterschiede waren abgesehen von Hyperglykämie und der reduzierten Blutplättchenanzahl zugunsten Temsirolimus. Die Hyperglykämie sowie die Anzahl reduzierter Blutplättchen waren jedoch zugunsten Ibrutinibs.

Für die Subpopulation mit ≥ 3 Vortherapien zeigten sich hingegen statistisch signifikante Unterschiede für Thrombozytopenie [HR (95 %-KI): 0,144 (0,078; 0,266); $p = < 0,0001$], reduzierte Neutrophilzahl [HR (95 %-KI): 0,146 (0,026; 0,832); $p = 0,0302$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [HR (95 %-KI): 0,129 (0,027; 0,619); $p = 0,0105$]. Diese statistisch signifikanten Unterschiede waren zugunsten Temsirolimus.

Bei der Gesamtpopulation traten als häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Pneumonie (8,6 vs. 6,5 %) und Pyrexie (2,2 % vs. 5,0 %) auf. Die Häufigkeit des Auftretens dieser unerwünschten Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Therapiearmen. Auch für die Subpopulation traten als häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Pneumonie (7,4 % vs. 5,4 %) und Pyrexie (3,7 % und 7,1 %) auf. Auch hier unterschied sich die Häufigkeit des Auftretens dieser unerwünschten Ereignisse nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

Weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien zeigte sich für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse weder für die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse, noch für die Zeit bis zum Auftreten, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Ergebnisinterpretation bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger, als diejenigen der Kontroll-Gruppe behandelt wurden. Hierbei ist zu beachten, dass die verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einhergeht. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abschätzen zu können, 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 SAP [3] aufgenommen.

Eine geringe Inzidenzrate wurde bei der Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten bei denjenigen Studienteilnehmern der Gesamtpopulation die mit Ibrutinib behandelt wurden über alle sicherheitsbezogenen Endpunkte hinweg beobachtet. In den Kategorien jegliches UE [Differenz EAIR (95 %-KI): -288,7 (-349,66; -227,71); $p < 0,0001$], jegliches SUE [Differenz EAIR (95 %-KI): -7,636 (-10,539; -4,734); $p < 0,0001$], UE die zum Therapieabbruch führten [Differenz EAIR (95 %-KI): -3,921 (-5,486; -2,356); $p < 0,0001$] und $SUE \geq$ CTC-Grad 3 [Differenz EAIR (95 %-KI): -5,466 (-7,985; -2,947); $p < 0,0001$] war der Unterschied jeweils statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Subpopulation und unter Berücksichtigung der verlängerten Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus wiesen Teilnehmer des Ibrutinib-Arms bei allen sicherheitsbezogenen Kategorien eine geringere Inzidenzrate auf. Die Differenzen für die Endpunkte jegliches SUE [Differenz EAIR (95 %-KI): -19,631 (-29,786; -9,476); $p = 0,0002$], UE die zum Therapieabbruch führen [Differenz EAIR (95 %-KI): -3,561 (-6,568; -0,555); $p = 0,0203$], $UE \geq$ CTC-Grad 3 [Differenz EAIR (95 %-KI): -263,94 (-339,85; -188,03); $p < 0,0001$] sowie $SUE \geq$ CTC-Grad 3 [Differenz EAIR (95 %-KI): -17,252 (-26,294; -8,210); $p = 0,0002$] waren statistisch signifikant.

Subgruppenanalysen

Gesamtpopulation

Für die Gesamt- sowie für die Subpopulation ≥ 3 Vortherapien wurden für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen*, *Lebensqualität und Nebenwirkungen* Subgruppenanalysen durchgeführt. Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, Anzahl an Vortherapien (IWRS), MIPI (IWRS), vorherige Lenalidomid Therapie, vorherige Bortezomib Therapie, RAI-Stadium, Extranodal zur *Baseline*, *ECOG Performance-Status zur Baseline*, Tumormasse (*Bulky Disease*) ≥ 5 cm und ≥ 10 cm, Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, Verwendung von CYP3A4 Inhibitoren und Verwendung von CYP3A4 Induktoren dargestellt.

In der Subgruppenanalyse ergaben sich einige signifikante Ergebnisse. Da diese signifikanten Ergebnisse jedoch nur in einzelnen Endpunkten und nicht über alle Endpunkte gleichmäßig auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen generellen Einfluss auf die Effekte der Therapie hat. Zu beachten sei, dass die Studie nicht auf Subgruppenanalysen gepowert war und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann, so dass dahingehen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen unter diesen Gesichtspunkten zu beurteilen sind.

Subpopulation ≥ 3 Vortherapien

Die Subgruppenanalysen für die Subpopulation der Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien befinden sich in Modul 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*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nein	ja	ja	ja	Nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-80: 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.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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

1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers
2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
3. Studien aus der Suche in Studienregistern
4. 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 4-84: 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 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

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.

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

1. *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
2. *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
3. *Studien aus der Suche in Studienregistern*
4. *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 4-87: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCYC-1104-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765MCL2001	nein	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765CAN3001	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765MCL2002	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765MCL4001	nein	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-87 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 4-87 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCI-32765CAN3001	Die Studie ist „laufend“. Es liegt kein CSR für die Studie vor. Die Studie ist keine Zulassungsstudie.
PCI-32765MCL2002	Die Studie ist „laufend“. Es liegt kein CSR für die Studie vor. Die Studie ist keine Zulassungsstudie.
PCI-32765MCL4001	Die Studie ist keine Zulassungsstudie. „Early access treatment protocol“

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.

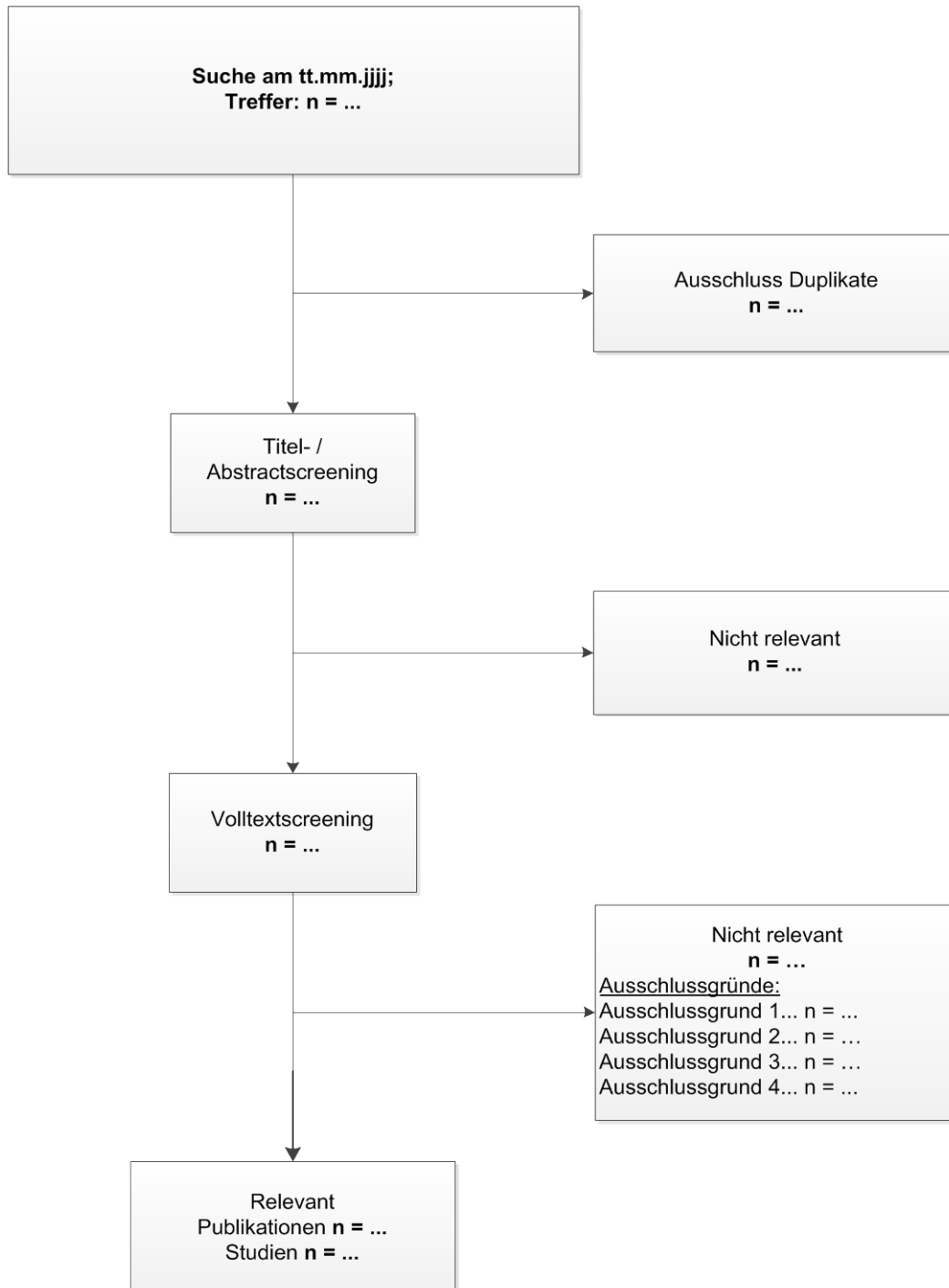


Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde keine bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. In dem Abschnitt *Weitere Untersuchungen* werden lediglich die Studien des pharmazeutischen Unternehmens aus Gründen der Vollständigkeit 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 4-9) 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.

Es wurde keine Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. In dem Abschnitt *Weitere Untersuchungen* werden lediglich die Studien des pharmazeutischen Unternehmens aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt.

Tabelle 4-89: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen 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 Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Nicht zutreffend				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Nicht zutreffend.

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 4-90: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
Einarmig						
PCYC-1104-CA	ja	ja	nein	ja [48]	ja clinicaltrials.gov NCT01236391 [49] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2010-022939-11 [50] ICTRP NCT01236391, EUCTR2010-022939 [51]	ja [52]
MCL 2001	ja	ja	nein	ja [53]	clinicaltrials.gov NCT01599949 [54] ICTRP NCT01599949 [55]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.</p>						

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.

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

Tabelle 4-91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PCYC-1104-CA	einarmige, nichtrandomisierte, offene, multizentrische Zulassungsstudie, Phase II	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) und welche mind. eine-fünf Vortherapien erhalten haben, ECOG PS ≤ 2	Ibrutinib 560 mg einmal täglich oral (n = 115)	ereignisgesteuert, <i>Follow up</i> : Bei Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression im 3-Monats-Rhythmus oder bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, <i>Lost to follow up</i> oder bis zum Ende der Studie	Europa (Deutschland, Polen, Vereinigtes Königreich), USA 02/2011 – 3/2014 (<i>Database lock</i> für finale Analyse). Letzter Besuch des letzten Patienten 17. Januar 2014)	<u>primärer Endpunkt</u> : Gesamtansprechrate <u>sekundäre Endpunkte</u> : Gesamtüberleben, EORTC QLQ-30, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen
MCL2001	Einarmige, nicht-randomisierte, offene, multizentrische Studie, Phase II	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Mantelzell-Lymphom (MCL), welche mind. eine Rituximab-basierte Vortherapie erhalten haben und eine belegte Krankheitsprogression während oder nach mindestens zwei Zyklen einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Bortezomib haben, ECOG PS ≤ 2	Ibrutinib 560 mg einmal täglich oral (n = 120), durchgehend	ereignisgesteuert, <i>Follow up</i> : Eine Visite bei Behandlungsende (30 Tage nach der letzten Studienmedikation), bei Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression, Nebenwirkungen, oder anderen Gründen.	Europa (Belgien, Frankreich, Israel, Polen, Russland, Vereinigtes Königreich), USA 07/2012 – 5/2015 (<i>Database lock</i> für primäre Analyse 04/2014, <i>Database lock</i> für finale Analyse 5/2015)	<u>primärer Endpunkt</u> : Gesamtansprechrate <u>sekundäre Endpunkte</u> : Zeit bis zum Ansprechen, Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Lebensqualität, Nebenwirkungen

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PCYC-1104-CA	Ibrutinib (p. o.): 560 mg/qd ab d 1-28 eines 28 d-Zyklus	-
PCI-32765MCL2001	Ibrutinib (p. o.): 560 mg/qd, durchgehend, 21 d-Zyklus	-

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

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w /m (%)	Ethnizität n (%)	ECOG PS ^c	Vortherapien n (%)	Art der Vortherapie n (%)	MIPI ^d n (%)	Tumormasse (Bulky Disease)		refraktäre Erkrankung ^f n (%)	Fortgeschrittene Erkrankung ^g n (%)
									≥ 10 cm ^e n (%)	≥ 5 cm ^e n (%)		
PCYC-1104 Gesamtpopulation ^{a,b}	111	68 (40-84)	26 / 85 (23 / 77)	asiatisch 1 (0,9) farbig oder afro-amerikanisch 5 (4,5) Hawaii-aner oder andere Pazifik-Insulaner 1 (0,9) kaukasisch 102 (91,9) andere 2 (1,8)	0 oder 1: 99 (89) 2: 11 (10) > 2: 1 (1)	Median: 3 Spanne: 1-5 ≥ 3: 61 (55)	Hyper-CVAD: 33 (30) Stammzelltransplantation: 12 (11) Lenalidomid: 27 (24) Rituximab/Rituximab beinhaltendes Regime: 99 (89)	niedriges Risiko: 15 (14) mittleres Risiko: 42 (38) Hochrisiko: 54 (49)	9 (8)	43 (39)	50 (45)	80 (72)

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

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w /m (%)	Ethnizität n (%)	ECOG PS ^c	Vortherapien n (%)	Art der Vortherapie n (%)	MIPI ^d n (%)	Tumormasse (Bulky Disease)		refraktäre Erkrankung ^f n (%)	Fortgeschrittene Erkrankung ^g n (%)
									≥ 10 cm ^e n (%)	≥ 5 cm ^e n (%)		
MCL-2001 Gesamtpopulation	120	66,7 (35-85)	16/104 (13,3/86,7)	Kaukasisch 113 (94,2)	0: 42 (35,0)	Median: 2	Operativer Eingriff (Krankheitsbezogen): 29 (24,2)	niedriges Risiko (1-3): 28 (23,7)	17 (14,2)	63 (52,5)	k. A.	k. A.
				Fabig oder afroamerikansich 2 (1,7)	1: 67 (55,8)	Spanne: 1-8	Strahlentherapie: 28 (23,3)	mittleres Risiko (4-5): 57 (48,3)				
				Unbekannt/nicht berichtet 5 (4,2)	2: 11 (9,2)	1-2: 63 (52,5)	Systemische Therapie: 120 (100)	Hochrisiko (6-11): 33 (28,0)				
						3-5: 56 (46,7)	Bortezomib: 120 (100)					
						> 5: 1 (0,8)	Rituximab: 120 (100)					
							Alkylator: 118 (98,3)					
							Anthracyclin: 108 (90,0)					
							Vinca-Alkaloide: 100 (83,3)					
							CHOP/ R-CHOP: 48					

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

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge-schlecht w /m (%)	Ethni-zität n (%)	ECOG PS ^c	Vor-therapien n (%)	Art der Vor-therapie n (%)	MIPI ^d n (%)	Tumormasse (Bulky Disease)		refraktäre Erkrank-ung ^f n (%)	Fortge-schrittene Erkrank-ung ^g n (%)
									≥ 10 cm ^e n (%)	≥ 5 cm ^e n (%)		
							(40,0) ^h Stammzell-transplan-tation: 40 (33,3) Lenalidomid: 23 (19,2) Hyper-CVAD: 19 (15,8) Purin-analogen: 16 (13,3)					

- a: Anteile ergeben durch Runden ggf. nicht 100 %.
- b: Vier der aufgenommenen Patienten erhielten aufgrund von Untersucher-Entscheidung keine Ibrutinib-Behandlung.
- c: Die Scores der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)-Bewertung reichen von 0 bis 5; 0 indiziert asymptomatische Erkrankung, 1 – symptomatisch, aber ambulant, 2 – symptomatisch und weniger als den halben Tag im Bett; ein Score von mehr als 2 indiziert nur begrenzt die Möglichkeit, für sich selbst zu sorgen und der Patient verbringt mehr als die Hälfte des Tages im Bett.
- d: Der *simplified Mantle-Cell Lymphoma International Prognostic Index* (MIPI) wurde aus folgenden vier Prognosefaktoren abgeleitet: Alter, ECOG PS, Laktatdehydrogenaselevel und Anzahl der weißen Blutkörperchen bei *Baseline*. Der Score teilt die Patienten in Gruppen mit niedriger (Score 0-3), mittlerer (Score 4 oder 5) oder hoher (Score 6-11) Risikobehaftung.
- e: Tumormasse (*Bulky Disease*) ist definiert als Tumor mit einem Durchmesser von mind. 10 cm.
- f: Refraktäre Erkrankung ist definiert durch das Fehlen mindestens der partiellen Response auf die letzte Therapie vor Studieneinschluss.
- g: Fortgeschrittene Erkrankung ist definiert als Erkrankung, die das Knochenmark, die extranodalen Stellen oder beide betrifft.
- h: Bis auf eine Person hatten alle Teilnehmer, die eine CHOP-Therapie erhalten hatten, eine R-CHOP-Vortherapie.

Quelle: [53, 52]

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-1104

Patientenpopulation: Bei PCYC-1104 handelt es sich um eine einarmige, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Phase II-Studie mit Ibrutinib bei erwachsenen Patienten über 18 Jahre mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die mindestens eine Vortherapie erhalten hatten. Im Median hatten die Patienten dabei drei Vortherapien erhalten. Der *ECOG Performance*-Status der Studienteilnehmer lag größtenteils zwischen 0 und 2.

Intervention: Es wurde 560 mg Ibrutinib oral einmal täglich gegeben, über eine Zykluslänge von 28 Tagen.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. 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* oder bis zum Ende der Studie).

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 17.01.2014 erhoben wurden (*Date of Clinical Cut off for Primary Analysis*). Die vollständige Extraktion der Datenbank war am 03.03.2014 abgeschlossen.

Endpunkte: Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrates (ORR). Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Ansprechdauer, die Zeit bis zum Ansprechen, das Progressionsfreie Überleben und die Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Zudem wurden zur Untersuchung der Nebenwirkungen die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in Deutschland, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich 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.

MCL2001

Patientenpopulation: Bei MCL2001 handelt es sich um eine einarmige, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Phase II-Studie mit Ibrutinib bei erwachsenen Patienten über 18 Jahre mit MCL, die mindestens eine Rituximab-beinhaltende Vortherapie erhalten hatten und die eine dokumentierte progrediente Erkrankung während oder nach mindestens zwei Zyklen einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Bortezomib hatten. Im Median hatten die Patienten dabei zwei Vortherapien einer systematischen anti-MCL Therapie erhalten. Der *ECOG Performance*-Status der Studienteilnehmer lag größtenteils zwischen 0 und 2

Intervention: Es wurden 560 mg Ibrutinib einmal täglich über eine Zykluslänge von 21 Tagen gegeben

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Progression der Erkrankung, einem Rückfall nach einem kompletten Ansprechen (CR), unakzeptabler Toxizität oder bis zum Studienenden, je nach dem welches zuerst eintrat, fortgeführt. Nach einem Behandlungsabbruch, wurden die Studienteilnehmer mit Blick auf den Überlebensstatus, den Nutzen weiterführender Therapie und dem Auftreten weiterer Malignitäten weiterverfolgt.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich überwiegend auf Daten die bis zum 29.04.2014 erhoben wurden (*Date of Clinical Cut off*). Ein neuerer Datenschnitt liegt zum 31.05.2015 vor (*Date Study Completed*). Da die Überprüfung der Ergebnisse durch das IRC zum Zeitpunkt der primären Analyse beendet war, werden aus der finalen Analyse im wesentlichen Daten zum Überleben (OS) dargestellt. Der dazugehörige Studienbericht ist in Modul 5 abgelegt.

Endpunkte: Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrates (ORR). Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zum ersten/ besten Ansprechen, die Ansprechdauer, das Progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Lebensqualität anhand des FACT-Lym-Fragebogens sowie des EQ-5D-5L erhoben. Des Weiteren wurden die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zur Untersuchung der Nebenwirkungen dokumentiert und ausgewertet

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in insgesamt 38 Studienzentren in Belgien, Frankreich, Israel, Polen, Russland, dem Vereinigten Königreich und 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 4-94: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PCYC-1104-CA	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-
MCL2001	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-1104-CA und MCL2001 um nicht vergleichende Studien handelt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				EQ-5D-5L	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
		Gesamtansprechrate	Ansprechdauer	Zeit bis zum Ansprechen	Progressionsfreies Überleben			
PCYC-1104-CA	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
MCL2001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.1 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 4-96: Operationalisierung von Mortalität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1104-CA	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurde der Tag an dem der Studienteilnehmer noch bekannt, am Leben war.
MCL2001	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, jedweder Ursache. Zensiert wurde der Tag an dem der Studienteilnehmer noch bekannt, am Leben war. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde die <i>All-treated</i> Population zu Grunde gelegt. Hierzu zählen sämtliche Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

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.

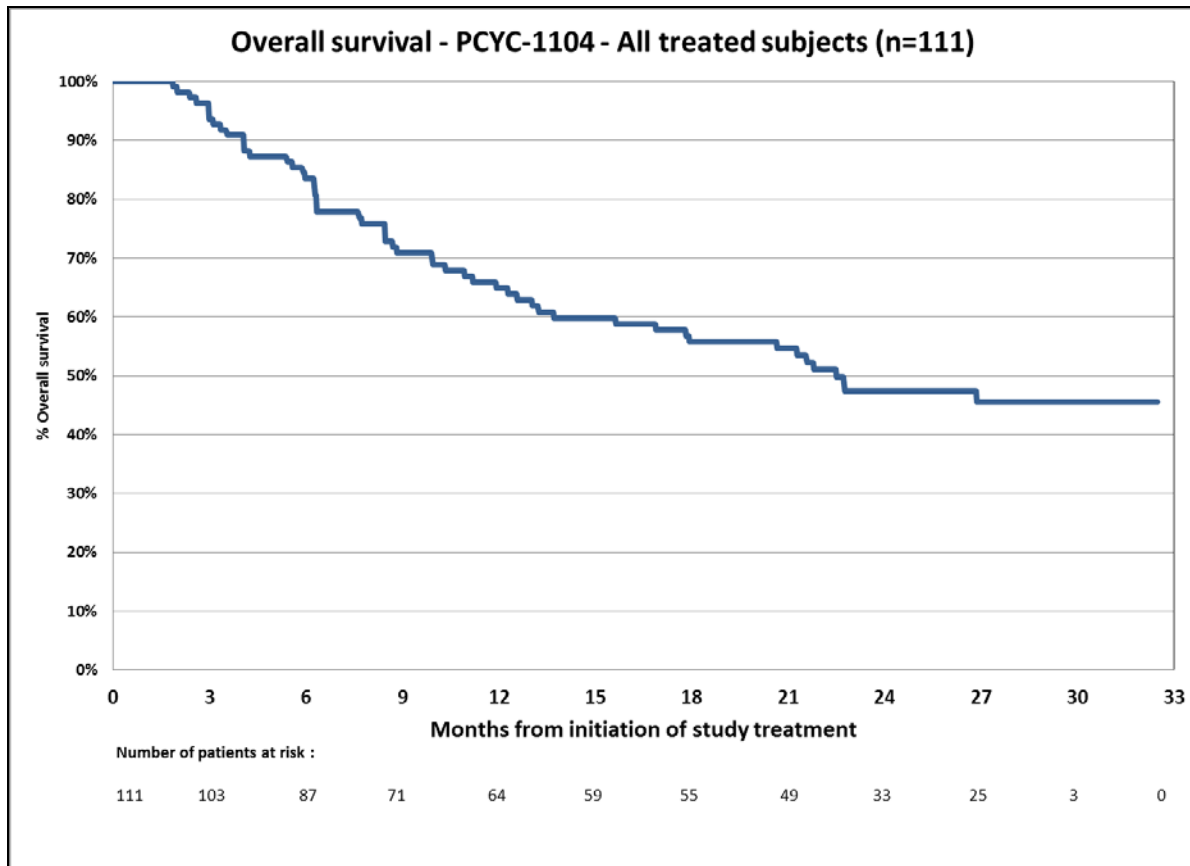
Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei den Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 um nicht vergleichende Studien handelt.

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 4-97: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n (All Treated- Population)	n (%) (Verstorbene)	Gesamtüberleben		
			Monate, median	95 %-KI	Rate nach 24 Monaten (95 %-KI)
PCYC-1104-CA	111	54 (48,6)	22,5	13,7; n. e.	47,3 % (37,1; 56,8)
MCL2001 (erste Analyse)	120	44 (36,7)	n. e.	18,53; n. e.	56 % (43; 67)
MCL2001 (finale Analyse)	120	57 (47,5)	25,4	17,28; n. e.	53 % (43; 62)

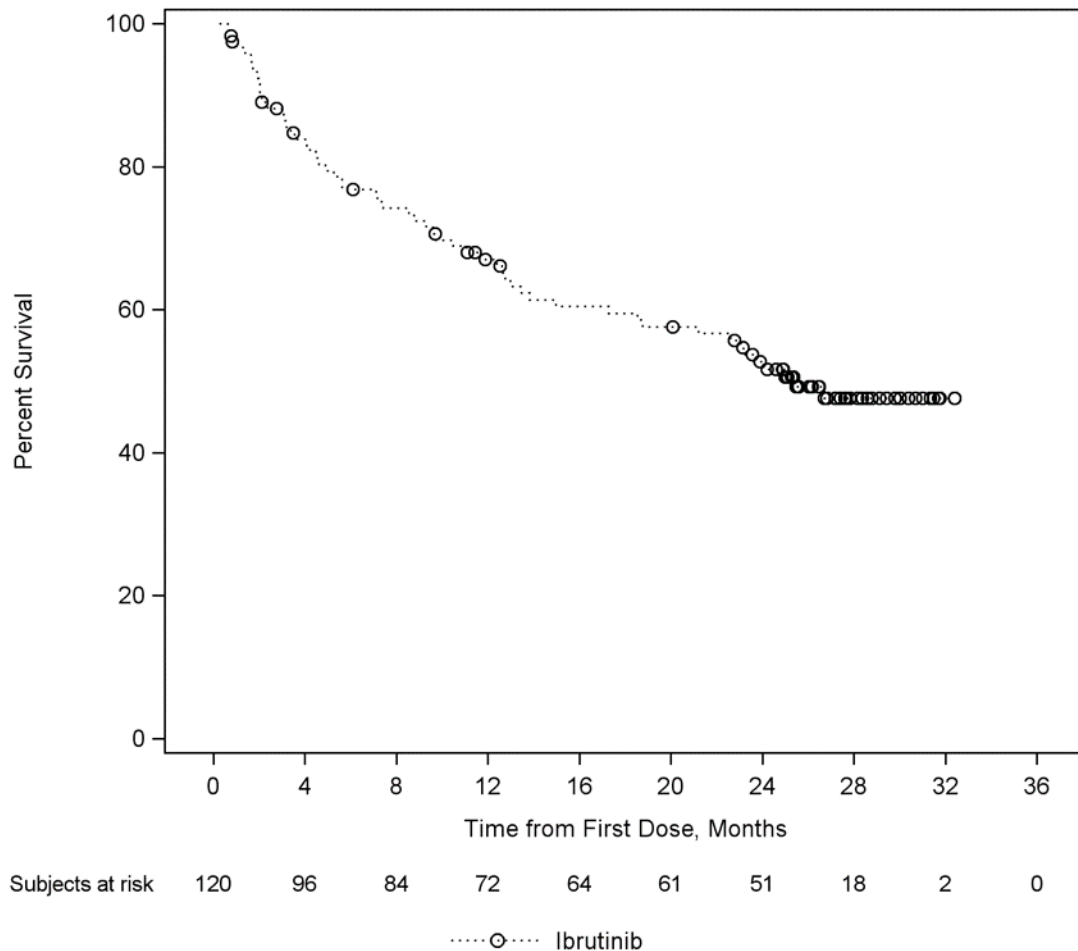
n. e.: Nicht erreicht
Quelle: [56, 53]



Quelle: [56] Figure 2

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (PCYC-1104-CA)

Das Gesamtüberleben für die Studie PCYC-1104 wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten ermittelt. Zum Zeitpunkt der Analyse wurde für das Gesamtüberleben eine mediane Zeit von 22,5 Monaten berechnet (Gesamtpopulation: 95 %-KI: 13,7; n. e.). In der Gesamtpopulation verstarben 48,6 % ($n = 54$) der Studienteilnehmer in diesem Zeitraum. Nach 24 Monaten betrug die geschätzte Überlebensrate in der Gesamtpopulation 47,3 % (95 %-KI: 37,1; 56,8).



Quelle: [57], Figure 3

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (MCL2001), finale Analyse

Das Gesamtüberleben für die Studie MCL2001 wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurde das Gesamtüberleben nach einer medianen Studiendauer von 14,9 Monaten ermittelt. Die mediane Zeit des Gesamtüberlebens konnte zum Zeitpunkt der Analyse nicht berechnet werden, da nur 44 Studienteilnehmer (36,7 %) und somit weniger als die Hälfte der Patienten, verstorben war (95 %-KI: 18,53 - n. e.). Die geschätzte Überlebensrate nach 24 Monaten betrug 56 % (95 %-KI: 43; 67).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse wurde das Gesamtüberleben nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten ermittelt und die mediane Zeit des Gesamtüberlebens betrug 25,4 Monate (95% KI: 17.3; n.e.) (Abbildung 4-22).

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 4-98: Operationalisierung von Morbidität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1104-CA	<p>Gesamtansprechrates: Komplettes oder partielles Ansprechen (CR oder PR); Beurteilung gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [2]^a:</p> <p>CR: <u>Lymphknoten:</u> c) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; Masse jeglicher Größe zugelassen, solange PET-negativ d) FDG-avid oder PET-negativ variierend, Rückbildung zur normalen Größe über CT</p> <p><u>Milz, Leber:</u> nicht ertastbar, keine Knoten mehr</p> <p><u>Knochenmark:</u> nach wiederholter Biopsie keine Infiltration mehr; wenn nicht ermittelbar über Morphologie, dann negative Immunhistochemie</p> <p>PR: <u>Lymphknoten:</u> Rückgang der Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser (SPD) der sechs am stärksten vergrößerten Lymphknoten um $\geq 50\%$ c) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; ≥ 1 PET-positiv von vorher betroffenen Regionen d) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Rückbildung über CT</p> <p><u>Milz, Leber:</u> Rückgang der Knoten um $\geq 50\%$ des SPD, keine Größenzunahme</p> <p><u>Knochenmark:</u> keine Berücksichtigung wenn positiv vor der Behandlung; Spezifikation des Zelltypen</p> <p>SD: <u>Lymphknoten:</u> c) FDG-avid oder PET- positiv vor der Behandlung; PET-positiv von vorher betroffenen Regionen, keine neuen betroffenen Regionen über CT oder PET d) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Keine Veränderungen in der Größe vorheriger Läsionen über CT</p> <p><u>Ansprechdauer:</u> Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Eintritt des Todes (Ereignis), von Studienteilnehmern mit CR oder PR. Zensiert wurden Studienteilnehmer, welche nach dem Beginn einer weiteren Therapie ein Ereignis erlitten, die zum klinischen <i>Cut off</i> nicht progredient waren oder der Status unbekannt war. Zensiert wurde zum letzten Tumor-Assessment (während oder vor dem Beginn einer weiteren Therapie oder zum klinischen <i>Cut off</i>).</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen:</u> Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum ersten (initial) oder bis zum besten dokumentierten Ansprechen, von Studienteilnehmern mit einer CR oder PR.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes (Ereignis). Zensiert wurden Studienteilnehmer, welche erst nach dem Beginn einer weiteren Therapie ein Ereignis erlitten, die zum klinischen <i>Cut off</i> nicht progredient waren oder der Status unbekannt war. Zensiert wurde zum letzten Tumor-Assessment (während oder vor dem Beginn einer weiteren Therapie oder zum klinischen <i>Cut off</i>). Studienteilnehmer ohne ein <i>post-Baseline</i> Assessment wurden am Tag 1 zensiert. Beurteilung gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [2]:</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Rezidierte Erkrankung oder PD:</p> <p><u>Lymphknoten:</u> neue Manifestation > 1,5 cm in jeglicher Axis, $\geq 50\%$ Zunahme des 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 oder bereits vor der Behandlung)</p> <p><u>Milz, Leber:</u> Größenzunahme > 50 % vom Nadir des SPD vorheriger Läsionen</p> <p><u>Knochenmark:</u> Rezidiv oder neue Manifestation</p>
MCL2001	<p>Gesamtansprechrates: Komplettes oder partielles Ansprechen (CR oder PR); Beurteilung gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [2]^a:</p> <p>CR: <u>Lymphknoten:</u> e) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; Masse jeglicher Größe zugelassen, solange PET-negativ f) FDG-avid oder PET-negativ variierend, Rückbildung zur normalen Größe über CT</p> <p><u>Milz, Leber:</u> nicht ertastbar, keine Knoten mehr</p> <p><u>Knochenmark:</u> nach wiederholter Biopsie keine Infiltration mehr; wenn nicht ermittelbar über Morphologie, dann negative Immunhistochemie</p> <p>PR: <u>Lymphknoten:</u> Rückgang der Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser (SPD) der sechs am stärksten vergrößerten Lymphknoten um $\geq 50\%$ e) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; ≥ 1 PET-positiv von vorher betroffenen Regionen f) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Rückbildung über CT</p> <p><u>Milz, Leber:</u> Rückgang der Knoten um $\geq 50\%$ des SPD, keine Größenzunahme</p> <p><u>Knochenmark:</u> keine Berücksichtigung wenn positiv vor der Behandlung; Spezifikation des Zelltypen</p> <p>SD: <u>Lymphknoten:</u> e) FDG-avid oder PET- positiv vor der Behandlung; PET-positiv von vorher betroffenen Regionen, keine neuen betroffenen Regionen über CT oder PET f) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Keine Veränderungen in der Größe vorheriger Läsionen über CT</p> <p><u>Ansprechdauer:</u> Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentiertem Ansprechen (PR oder CR) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (oder einem Rückfall der Studienteilnehmer die ein CR während der Studie erfahren haben) oder bis zum Eintritt des Todes. Zensiert wurden Studienteilnehmer die nicht progredient und am Leben waren, oder deren Status unbekannt war. Zensiert wurde zum letzten Tumor-Assessment.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen/besten Ansprechen:</u> Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum ersten (initial) oder bis zum besten dokumentierten Ansprechen.</p> <p><u>Für die Analyse der Ansprechrates, der Ansprechdauer und der Zeit bis zum Ansprechen wurde die Response evaluable-Population zu Grunde gelegt. Hierzu zählen sämtliche Studienteilnehmer, die mindestens eine ausreichende post-Baseline Beurteilung der Wirksamkeit sowie eine nachweisbare MCL-Erkrankung zur Baseline aufwiesen.</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintritt des Todes. Studienteilnehmer ohne ein post-Baseline Krankheits-Assessment wurden an Tag 1 zensiert. Studienteilnehmer die nicht progredient und am Leben waren, oder deren Status unbekannt war wurden zum letzten Tumor-Assessment zensiert. Beurteilung gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [2]:</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Rezidierte Erkrankung oder PD:</p> <p><u>Lymphknoten:</u> neue Manifestation > 1,5 cm in jeglicher Axis, $\geq 50\%$ Zunahme des 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 oder bereits vor der Behandlung)</p> <p><u>Milz, Leber:</u> Größenzunahme > 50 % vom Nadir des SPD vorheriger Läsionen</p> <p><u>Knochenmark:</u> Rezidiv oder neue Manifestation</p> <p>Für die Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde die <i>All-treated</i> Population zu Grunde gelegt. Hierzu zählen sämtliche Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p><u>EQ-5D-5L:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • visuelle Analogskala • Berechnung eines <i>Utility Index Scores</i> mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Mobilität ○ Selbstversorgung ○ allgemeine Tätigkeiten ○ Schmerz ○ Angst
a: Die Beurteilung erfolgte sowohl durch Prüfarzte als auch durch eine unabhängige Prüfkommision (IRC).	

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 Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen und Progressionsfreies Überleben wird zusammenfassend beschrieben, da die Bewertung dieser Response-Endpunkte auf Basis der gleichen Erhebungskriterien erfolgt und somit keine Unterschiede in der Bewertung zu beobachten sind. Die Erhebungskriterien dieser Morbiditätsparameter waren für die Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 identisch.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei den Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 jeweils 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 4-99: Ergebnisse für Gesamtansprechrates aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n	Gesamtansprechrates			
		Prüfarzt		IRC	
		n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI
PCYC-1104-CA	111 ^a	74 (66,7)	57,1 - 75,3	76 (68,5)	59,0 - 77,0
MCL2001	110 ^b	69 (62,7)	(53,7 - 71,8)	73 (66,4)	57,5 - 75,2

a: All Treated-Population
b: Response evaluable-Population
IRC: Independent Review Committee
Quelle: [56] Tabelle 3, Tabelle 4, [53], Tabelle 12, Tabelle 13

Für PCYC-1104-CA zeigte die Analyse der Prüfarzt-erhobenen Daten des primären Endpunktes *Gesamtansprechrates* für die Gesamtstudienpopulation eine komplette oder partielle Ansprechrates von 66,7 % (95 %-KI: 57,1; 5,3). Diese Ergebnisse wurden durch eine explorative, IRC-beurteilte Auswertung bestätigt: 68,5 % (95 %-KI: 59,0; 77,0). Die Rate an komplettem Ansprechen betrug 25,2 % (95 %-KI: 17,5 %, 34,4 %).

Für MCL2001 ergaben die Prüfarzt-Ergebnisse für den primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* ein komplettes oder partielles Ansprechen von 62,7 % (95 %-KI: 53,7; 71,8). Die Auswertung des IRC bestätigte dieses Ergebnis mit 66,4 % (95 %-KI: 57,5; 75,2). Die Rate an vollständigem Ansprechen betrug 20,9 % (95 %-KI: 13,3 %; 28,5 %).

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 4-100: Ergebnisse für Ansprechdauer aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Abzahl Studienteilnehmer mit CR oder PR ^a	Ansprechdauer			
		Bewertung durch Prüfarzt		Bewertung durch IRC	
		Monate, median	95 %-KI	Monate, median	95 %-KI
PCYC-1104-CA	74 ^b	17,5	14,9 - n. e.	17,5	12,1; 25,8
MCL2001	69 ^c	12,9	11,9 – n. e.	14,92	12,35; n. e.

a: Anzahl der Studienteilnehmer, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufwiesen.
b: *All Treated*-Population
c: *Response evaluable*-Population
Quelle: [56] Tabelle 5; [53], Tabelle 15

Für PCYC-1104-CA wurde nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten zum Zeitpunkt der Analyse durch Prüfarzte in der gesamten Studienpopulation eine mediane Ansprechdauer von 17,5 Monaten beobachtet (95 %-KI: 14,9; n. e.). Dieses Ergebnis wurde durch ein *Independent Review Committee* bestätigt (95 %-KI: 12,1; 25,8).

Für MCL2001 wurde durch Prüfarzt-Ergebnisse für die *Responder* der Studienpopulation eine mediane Ansprechdauer von 12,9 Monaten (95 %-KI: 11,9; n. e.) sowie durch die Analyse des IRC eine mediane Ansprechdauer von 14,92 Monaten beobachtet (95 %-KI: 12,35; n. e.).

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 4-101: Ergebnisse für Zeit bis zum initialen/besten Ansprechen aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n ^a	Zeit bis zum initialen Ansprechen ^d		Zeit bis zum besten Ansprechen ^d	
		Monate, median	95 %-KI	Monate, median	95 %-KI
PCYC-1104-CA	74 ^b	1,869	1,836; 1,869	1,869	1,869; 2,361
MCL2001	69 ^{bc}	2,07	k. A.	2,14	k. A.

a: Anzahl der Studienteilnehmer, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufwiesen.
b: *All Treated*-Population
c: *Response evaluable*-Population
d: PCYC-1104-CA: Ansprechen gemäß Prüfarzt-Beurteilung; MCL2001: Ansprechen gemäß IRC-Auswertung
k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall
Quelle: [56] Table 7, [53] Tabelle 14

Die Zeit bis zum Ansprechen wurde für alle Studienteilnehmer berechnet, welche laut Prüfarzt-Beurteilung auf die Therapie angesprochen haben (CR oder PR). In der Gesamtstudienpopulation der PCYC-1104-CA Studie betrug die mediane Zeit bis zum initialen sowie bis zum besten Ansprechen 1,87 Monate (95 %-KI: 1,836; 1,869 bzw. 1,869; 2,361).

Für die Teilnehmer der MCL2001-Studie, die laut Prüfarzt mindestens ein partielles Ansprechen zeigten, betrug die mediane Zeit bis zum initialen Ansprechen 2,07 Monate und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen 2,14 Monate.

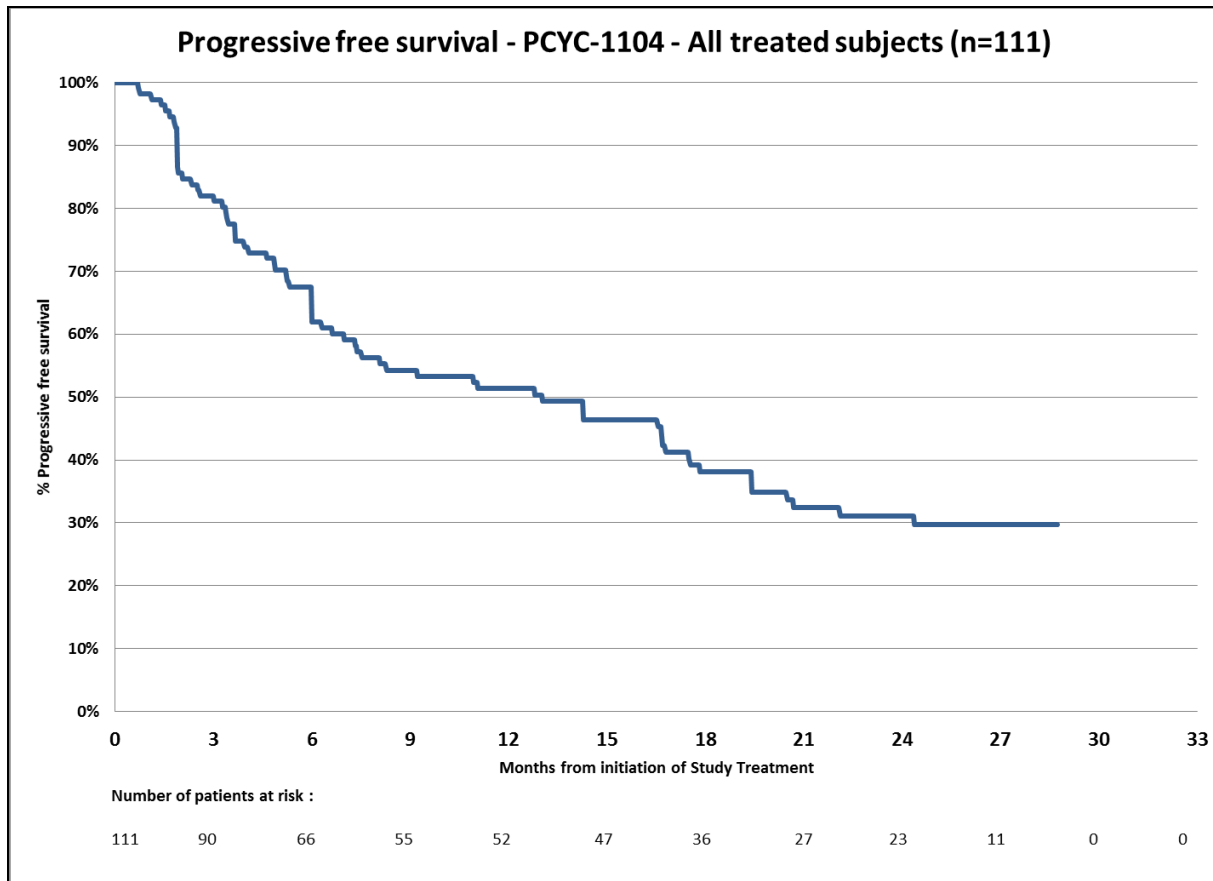
Progressionsfreies Überleben

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 4-102: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n (All Treated- Population)	Progressionsfreies Überleben			
		Prüfarzt		IRC	
		Monate, median	95 %-KI	Monate, median	95 %-KI
PCYC-1104-CA	111	13,0	7,00; 17,5	k. A.	k. A.
MCL2001	120	10,1	6,2; 13,8	10,48	4,37; 14,98

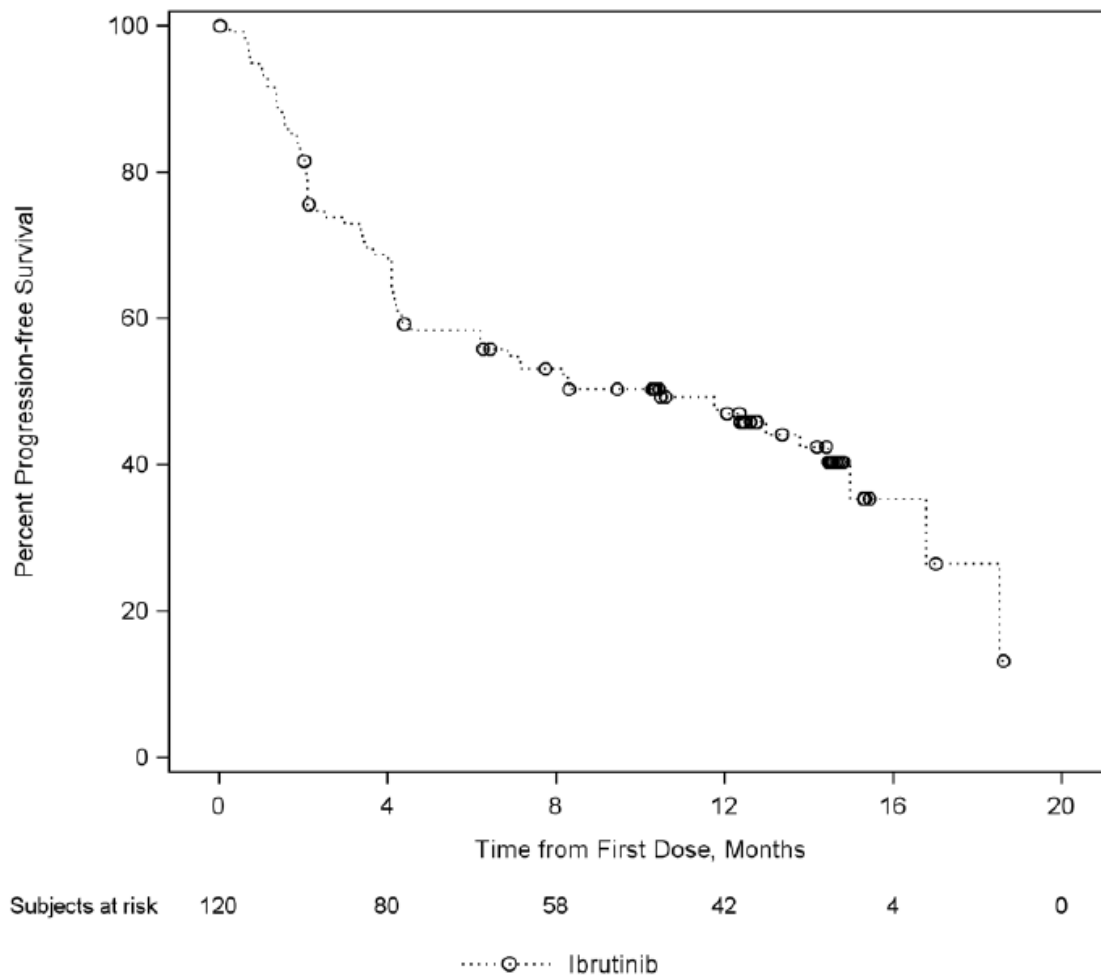
Quelle: [56] Table 7, [53], Tabelle 16



Quelle: [56] Figure 1

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (PCYC-1104-CA)

Das progressionsfreie Überleben der PCYC-1104-CA wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik anhand von Prüfarztergebnissen nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten berechnet. Im Median wurde dabei in der Gesamtstudienpopulation ein progressionsfreies Überleben von 13,0 Monaten (95 %-KI: 7,00; 17,5) erreicht.



Quelle: [53]

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve progressionsfreies Überleben (MCL2001)

Für MCL2001 wurde das progressionsfreie Überleben ebenfalls mittels der Kaplan-Meier-Methodik berechnet. Für die Gesamtstudienpopulation betrug das mediane progressionsfreie Überleben laut Prüfarzt-Ergebnissen 10,1 Monate (95 %-KI: 6,2; 13,8) und laut IRC-Auswertung 10,48 Monate (95 %-KI: 4,37; 14,98).

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

EQ-5D-5L, Studie PCI-32765MCL2001

Tabelle 4-103: Ergebnisse EQ-5D-5L aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EQ-5D-5L	Ibrutinib			
		Wert zur <i>Baseline</i> (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)
visuelle Analogskala					
MCL2001	Zyklus 9	68 72,21	72 81,38 15,185	68	8,92 16,302
	Woche 85	4 91,25	4 91,25 11,087	4	0,00 4,082
Utility Score					
MCL2001	Zyklus 9	68 0,76	72 0,81 0,167	68	0,04 0,173
	Woche 85	4 0,87	4 0,92 0,158	4	0,05 0,112
Quelle: [53]					

In Tabelle 4-103 ist die mittlere Veränderung der Lebensqualität vom *Baseline*-Zeitpunkt bis zur jeweils letzten Erhebung der Studienteilnehmer dargestellt. Wegen der geringen Anzahl der Studienteilnehmer, die zum Zyklus 85 noch in der Studie verblieben waren, wird auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse werden jedoch der Vollständigkeit wegen in Tabelle 4-103 aufgeführt.

Während für den *Utility Score* keine Verschlechterung der Lebensqualität ersichtlich wird, zeigte sich für die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L zum Zyklus 9 eine Verbesserung zur *Baseline*, welche im Mittel acht Punkte betrug.

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 Lebensqualität – 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 4-104: Operationalisierung von Lebensqualität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1104-CA	<p><u>EORTC QLQ-C30</u>: 30 Fragen, aufgeteilt auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • 1 globale Skala (Allgemeiner Gesundheitszustand) • 3 multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • 6 single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Finanzielle Schwierigkeiten)
PCI-32765MCL2001	<p>Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 3 Wochen (am ersten Tag eines jeden Zyklus) in den ersten 6 Monaten, anschließend alle 9 Wochen bis zum 15. Monat nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation; anschließend alle 24 Wochen bis Krankheitsprogression, Tod oder Studienende.</p> <p><u>FACT-Lym</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fact-G <i>General Functional Assessment</i>-Skala: 27 Items aufgeteilt auf vier Domänen (physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden) • Lymphom-spezifische Subskala FACT-LymS (15 Items) <p>Datenauswertung erfolgte mit deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite) für folgende Scores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • individuell für jede Domäne des Fact-G • TOI-Score: physische und funktionelle Domäne des Fact-G zusammen mit der Lymphom-spezifischen Subskala • FACT-Lym Gesamtscore <p>Die Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung/Verschlechterung erfolgte mit einer Kaplan-Meier-Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lym-Subskala (Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) • Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode imputiert.

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 sowohl bei PCYC-1104-CA, als auch bei PCI-32765MCL2001 um eine nicht vergleichende Studie 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.

EORTC QLQ-C30, Studie PCYC-1104-CA

Die *Compliance* für die Beantwortung der Fragebögen der PCYC-1104-CA Studie ist definiert als die Anzahl von Patientenfragebögen mit mindestens 50 % beantworteter Items zu einem jeweiligen Erhebungszeitpunkt, geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer (‘Rücklaufquote‘). Die *Compliance* ist ein wichtiges Maß um die Aussagekraft der Ergebnisse in den Studienarmen zu bewerten. Die *Compliance* bzgl. der Lebensqualität ist in PCYC-1104-CA Tabelle 4-105 dargestellt.

Tabelle 4-105: *Compliance* bei der Lebensqualitätserhebung, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zyklus	noch in der Studie verbleibende Anzahl Studienteilnehmer	EORT QLQ-C30 Compliance, n (%)	EORT QLQ-C30 ITT-Compliance, n (%) ^a
PCYC-1104-CA	Baseline	111	100 (90,1)	100/111 (90,09)
	10	54	51 (94,4)	51/111 (45,95)
	22	7	6 (85,7)	6/111 (5,41)

a: Zum jeweiligen Zyklus noch lebende Studienteilnehmer. Der Anteil Verstorbener zum Zyklus 10 betrug ca. 29 %, während sich der Anteil Verstorbener zum Zyklus 22 auf 49 % beläuft.
Quelle: [48] TPRO01

Die *Compliance* war über alle Zyklen hoch und lag mit einer Ausnahme (Zyklus 19: 79,2 %) durchgehend über 80 %.

Die Ergebnisse zur Lebensqualität sind aufgrund der hohen *Compliance* aussagekräftig. Zu beachten ist hierbei, dass die Gesamtzahl der in der Studie verbleibenden Patienten aufgrund der auftretenden Progressionen und dem damit verbundenen Studienende im Studienverlauf sinkt.

Tabelle 4-106: Ergebnisse EORTC QLQ-C30, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	EORTC QLQ-C30			
	Wert zum Base Mean	Wert zum Zyklus (MW, \pm STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, \pm STD)
Zyklus 10				
allgemeiner Gesundheitszustand	78,0	75,3 20,5	51	-3,5 21,7
Rollenfunktion	81,3	83,7 27,8	51	1,4 32,2
emotionale Funktion	82,8	82,5 19,9	51	-0,5 18,9
physische Funktion	86,3	85,1 18,9	51	-1,5 20,0
kognitive Funktion	85,1	84,0 20,8	51	-1,4 16,4
soziale Funktion	81,9	85,9 18,4	51	4,2 20,8
Fatigue	20,7	24,0 22,0	51	4,1 23,0
Übelkeit und Erbrechen	1,4	1,6 7,6	51	0,3 6,4
Schmerz	11,1	10,8 16,9	51	0 23,6
Dyspnoe	16,0	16,3 23,4	51	0 28,4
Insomnie	19,4	13,7 20,2	51	-5,2 29,4
Appetitlosigkeit	7,6	8,5 19,8	51	1,4 23,8
Obstipation	7,6	6,5 16,4	51	-0,7 22,3
Diarrhoe	6,9	7,8 15,8	51	1,4 21,7
finanzielle Schwierigkeiten	17,4	20,3 25,9	51	4,2 20,2
Zyklus 22				
allgemeiner Gesundheitszustand	80,6	79,2 18,1	6	-1,4 14,4
Rollenfunktion	94,4	83,3 27,9	6	-11,1 27,2
emotionale Funktion	90,3	93,1 9,7	6	2,8 8,6

Studie PCYC-1104-CA	EORTC QLQ-C30			
	Wert zum Base Mean	Wert zum Zyklus (MW, \pm STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, \pm STD)
physische Funktion	94,4	86,7 15,2	6	-7,8 12,9
kognitive Funktion	94,4	91,7 13,9	6	-2,8 6,8
soziale Funktion	91,7	83,3 18,3	6	-8,3 20,4
Fatigue	11,1	14,8 15,2	6	3,7 18,1
Übelkeit und Erbrechen	0	0 0	6	0 0
Schmerz	2,8	5,6 13,6	6	2,8 6,8
Dyspnoe	5,6	11,1 17,2	6	5,6 13,6
Insomnie	11,1	11,1 17,2	6	0 29,8
Appetitlosigkeit	5,6	11,1 17,2	6	5,6 13,6
Obstipation	0	0 0	6	0 0
Diarrhoe	5,6	16,7 18,3	6	11,1 17,2
finanzielle Schwierigkeiten	16,7	5,6 13,6	6	-11,1 17,2
Quelle: [48] TPRO02A - TPRO02O				

Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der funktionalen Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) lagen zu Beginn der Studie PCYC-1104-CA auf einem hohen Niveau mit Durchschnittswerten zwischen 78,0 und 94,4 (von 100 möglichen Punkten). Der allgemeine Gesundheitszustand wurde über den Verlauf der Studie von den Studienteilnehmern unverändert bewertet und es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen beobachtet (≥ 10 Punkte [58]). Die Rollen- und soziale Funktion verbesserten sich jeweils in der ersten Studiehälfte (bis Zyklus 10) und es wurde eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 4,2 Punkte bzw. 1,4 Punkte berichtet. Zum Ende der Studie (Zyklus 22) hat sich diese Veränderung jedoch nicht bestätigt. Das emotionale Befinden wurde über den Verlauf der Studie von den Studienteilnehmern besser bewertet als zu Studienbeginn, mit einer mittleren Veränderung zum Zyklus 22 von 2,8 Punkten. Bei den Skalen zur kognitiven und psychischen Funktion wurden über die Studiendauer keine relevanten Veränderungen dokumentiert.

Die Studienteilnehmer bewerteten zur *Baseline* die Symptomskalen auf einem niedrigen Niveau, mit Durchschnittswerten zwischen 1,4 Punkte und 20 Punkte. Über den Verlauf der Studie (bis zum Zyklus 10) haben sich die Ergebnisse der Skalen *Insomnie* (-5,2 Punkte) und *Obstipation* (-0,7 Punkte) verbessert. Zum Ende der Studie (Zyklus 22) war für diese Skalen jedoch keine Veränderung zu beobachten (jeweils 0 Punkte). Bis zum Studienende wurde eine Verbesserung des Items *Finanzielle Schwierigkeiten* um einen Punktwert von 11,1 erreicht. Die Skalen *Übelkeit/Erbrechen* sowie den Items *Insomnie* und *Obstipation* waren im Vergleich zur *Baseline* unverändert (jeweils 0 Punkte). Für die Skalen *Fatigue*, *Schmerz*, *Dyspnoe* und *Appetitlosigkeit* wurden über die Studiendauer keine klinisch relevanten Veränderungen berichtet.

FACT-Lym, Studie MCL2001

Der FACT-Lym-Fragebogen der Studie MCL2001 setzt sich aus dem onkologiespezifischen krankheitsübergreifenden Fragebogen FACT-G sowie einer Non-Hodgkin-Lymphom-spezifischen Subskala „FACT-LymS“ zusammen. Die *Compliance* für den FACT-Lym in der Studie PCI-32765/MCL2001 ist in Tabelle 4-107 dargestellt.

Tabelle 4-107: *Compliance* bei der Erhebung des FACT-Lym aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Erhebungszeitpunkt	Ibrutinib	
		Expected ^a	Missing n (%)
MCL2001	<i>Baseline</i>	120	9 (7,5)
	Zyklus 2	117	5 (4,3)
	Zyklus 3	105	8 (7,6)
	Zyklus 4	94	1 (1,1)
	Zyklus 5	89	6 (6,7)
	Zyklus 6	85	5 (5,9)
	Zyklus 7	80	8 (10)
	Zyklus 8	73	4 (5,5)
	Zyklus 9	73	10 (13,7)
	Woche 34	63	5 (7,9)
	Woche 43	59	5 (8,5)
	Woche 52	53	8 (15,1)
	Woche 61	34	3 (8,8)
	Woche 85	4	3 (75)

a: Krankheitsprogression, Tod oder Studienende noch nicht erreicht
Quelle: [53]

Tabelle 4-107 zeigt eine hohe *Compliance* beim Ausfüllen des FACT-Lym. So betrug die höchste *non-Compliance*-Rate (Anteil der nicht erhaltenen an der Gesamtzahl der zu erwartenden Fragebögen) über den gesamten Erhebungszeitraum bis Wo. 61 15,1 % (Wo. 52).

Tabelle 4-108: Ergebnisse FACT-Lym aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MCL2001	FACT-Lym	Ibrutinib			
		Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)
Lymphom Subskala					
MCL2001	Zyklus 9	68 46,24	72 50,64 7,826	68	4,21 7,891
	Woche 85	4 55,25	4 56,63 4,498	4	1,38 1,887
Physisches Wohlbefinden					
MCL2001	Zyklus 9	68 22,57	72 24,01 3,780	68	1,38 4,059
	Woche 85	4 26,50	4 25,38 3,945	4	-1,13 2,394
Soziales Wohlbefinden					
MCL2001	Zyklus 9	68 23,79	72 23,94 4,072	68	0,02 2,695
	Woche 85	4 26,92	4 25,63 3,146	4	-1,29 2,335
Emotionales Wohlbefinden					
MCL2001	Zyklus 9	68 18,80	72 19,85 3,698	68	1,02 3,635
	Woche 85	4 21,00	4 21,88 3,614	4	0,88 4,442
Funktionales Wohlbefinden					
MCL2001	Zyklus 9	68 19,35	72 21,06 5,778	68	1,52 5,323
	Woche 85	4 23,75	4 22,00 7,616	4	-1,75 1,708

Studie MCL2001	FACT-Lym	Ibrutinib			
		Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)
TOI Score					
MCL2001	Zyklus 9	68 88,15	72 95,66 16,009	68	7,05 15,608
	Woche 85	4 105,50	4 104,00 15,642	4	-1,50 5,447
FACT-Lym Gesamtscore					
MCL2001	Zyklus 9	68 130,74	72 139,45 20,794	68	8,09 18,573
	Woche 85	4 153,42	4 151,50 22,185	4	-1,92 11,980
MCL2001	Zyklus 9	60 3,45	64 3,72 0,761	60	0,26 1,250
	Woche 85	1 4,00	1 3,00 -	1	-1,00 -
Quelle: [53]					

Der Vollständigkeit halber sind die Ergebnisse zum Studienende (Woche 85) in Tabelle 4-108 dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der Teilnehmer, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren, wird auf eine detaillierte Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet.

Wie aus Tabelle 4-108 ersichtlich, zeigte sich für keine Skala zum Zyklus 9 eine Verschlechterung. Während sich eine moderate Verbesserung des Mittelwertes für die FACT Lym Skalen physisches, emotionales, soziales und funktionales Wohlbefinden zeigte, wurde eine deutliche Verbesserung des Mittelwertes zum Zyklus 9 für die Lymphom Subskala ersichtlich. Im Mittel betrug die Veränderung der Lymphom Subskala 4 Punkte. Gleichfalls zeigte sich eine Verbesserung des Mittelwertes für den TOI Score sowie den FACT-Lym-Gesamtscore. Die Veränderung zu Zyklus 9 betrug hier im Mittel sieben bis acht Punkte.

Tabelle 4-109: Ergebnisse zur Lebensqualität (FACT-Lym) zum Zeitpunkt der letzten Erhebung aus der Studie dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Score	Baseline		Letzte Erhebung		Veränderung zur Baseline MW-Differenz (SD)
		N all treated N=120	MW (SD)	N all treated N=120	MW (SD)	
MCL 2001	Lymphom Subskala	112	44,96 (8,948)	116	46,96 (10,032)	1,98 (9,403)
	Physisches Wohlbefinden	112	21,48 (4,936)	116	21,73 (5,738)	0,28 (5,143)
	Soziales Wohlbefinden	112	23,29 (5,200)	116	23,25 (4,841)	-0,11 (3,656)
	Emotionales Wohlbefinden	111	18,48 (4,317)	116	18,19 (5,515)	0,02 (4,913)
	Funktionales Wohlbefinden	112	18,41 (6,437)	116	18,36 (7,132)	-0,12 (5,885)
	TOI Score	112	84,85 (18,358)	116	87,13 (21,279)	2,23 (18,696)
	Fact-Lym Gesamtscore	111	126,89 (23,581)	116	128,62 (27,986)	2,16 (23,068)
Quelle: [53]						

In Tabelle 4-109 ist die mittlere Veränderung der Lebensqualität vom *Baseline*-Zeitpunkt bis zur jeweils letzten Erhebung der Studienteilnehmer dargestellt. Für die Lymphom-Subskala sowie für den *Trial Outcome Index* und den FACT-Lym Gesamtscore ergab sich eine mittlere Verbesserung zur *Baseline* um jeweils etwa zwei Punkte. Eine relevante Verschlechterung des Wohlbefindens im Vergleich zur *Baseline* wurde nicht festgestellt (Tabelle 4-109).

Tabelle 4-110: Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung: Ergebnisse des FACT-Lym-Subskala aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	n	Verbesserung/ Verschlechterung N (%)	Median (95 %-KI) in Monaten
MCL 2001	Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala	120	67 (55,8)	2,10 (1,41;3,55)
	Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala	120	27 (39,1)	9,30 (4,63;13,83)
Quelle: [53]				

In der Lymphom-Subskala, die für Lymphom-Patienten spezifisch ist, zeigten 55,8 % der Teilnehmer eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte in der Lymphom-Subskala, welche im Median nach 2,1 Monaten auftrat (Tabelle 4-110). Eine Verschlechterung in der Lymphom-Subskala um ≥ 5 Punkte wurde von 39,1 % der Teilnehmer berichtet. Diese trat im Median nach 9,3 Monaten auf.

4.3.2.3.3.4 Nebenwirkungen– weitere Untersuchungen

Tabelle 4-111: Operationalisierung von Nebenwirkungen- weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1104-CA	<p><u>unerwünschte Ereignisse:</u> Die Schwere folgender unerwünschter Ereignisse (UE) wurden nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> (NCI CTC) (Version 4.0) klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Übersicht über Gesamthäufigkeiten unerwünschter Arzneimittelereignisse</u> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse • schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE \geq CTC-Grad 3 • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT)</u> <ul style="list-style-type: none"> • SUE • UE \geq CTC-Grad 3 • <u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung: Blutungen \geq CTC-Grad 3 oder höherer Schweregrad oder welche, die in folgende Befunden resultieren: intraokulare Blutungen welche einen Sehverlust nach sich ziehen, die Notwendigkeit der Transfusion von ≥ 2 Einheiten roter Blutkörperchen oder eine entsprechende Mengen des gesamten Blutes, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Darüber hinaus werden intrakranielle Blutungen (einschließlich Subduralhämatome, Epiduralhämatome und intrazerebraler Blutungen) jeglicher Schweregrade als schwere Blutungen angesehen.
MCL2001	<p><u>unerwünschte Ereignisse:</u> Die Schwere folgender unerwünschter Ereignisse (UE) wurden nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> (NCI CTC) (Version 4,0) klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Übersicht über Gesamthäufigkeiten unerwünschter Arzneimittelereignisse</u> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse • schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE \geq CTC-Grad 3 • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT)</u> <ul style="list-style-type: none"> • SUE • UE \geq CTC-Grad 3 • <u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> schwere Blutung: Blutungen \geq CTC-Grad 3 oder welche, die in folgenden Befunden resultieren: intraokulare Blutungen welche einen Sehverlust nach sich ziehen, \geq 2 Einheiten roter Blutkörperchen oder eine entsprechende Mengen des gesamten Blutes, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Darüber hinaus werden intrakranielle Blutungen (einschließlich Subduralhämatome, Epiduralhämatome und intrazerebraler Blutungen) jeglicher Schweregrade als schwere Blutungen angesehen.

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-1104-CA und bei MCL2001 um eine nicht vergleichende Studie 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 4-112: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n (Safety- Population)	Gesamthäufigkeit Studienteilnehmer mit UE, n (%)				
		jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE \geq CTC-Grad 3
PCYC-1104-CA	111	111 (100)	70 (63,1)	15 (13,5)	18 (16,2)	90 (81,1)
MCL2001	120	115 (95,8)	59 (49,2)	20 (16,7)	14 (11,7)	87 (72,5)

Quelle: [56] Table 10, [53], Tabelle 18

Tabelle 4-113: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT), aus den Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie PCYC-1104-CA	Studie MCL2001
	n (Safety-Population) n (%)	n (Safety-Population) n (%)
PT	Gesamtpopulation (n = 111)	Gesamtpopulation (n = 120)
SUE		
Pneumonie	8 (7,2)	14 (11,7)
Vorhofflimmern	7 (6,3)	5 (4,2) ^a
Febrile Neutropenie	3 (2,7) ^a	6 (5,0)
UE \geq CTC-Grad 3		
Neutropenie	19 (17,1)	25 (20,8)
Thrombozytopenie	14 (12,6)	16 (13,3)
Anämie	12 (10,8)	8 (6,7)
Pneumonie	9 (8,1)	15 (12,5)
Bauchschmerzen	6 (5,4)	2 (2,5) ^a
Vorhofflimmern	7 (6,3)	6 (5,0)
Diarrhoe	6 (5,4)	3 (2,5) ^a
Febrile Neutropenie	4 (3,6) ^a	6 (5,0)
Lungenversagen	k. A.	6 (5,0)
a: Häufigkeit des Auftretens $< 5\%$, der Vollständigkeit aufgeführt da in der jeweils anderen Studie mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aufgetreten		
Quelle: [56] Table 15, Table 13, [53], Table 20, Table 23		

Bei allen Teilnehmern der *Safety*-Population (100 %) der PCYC-1104-CA wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, welches in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (*Treatment Emergent*). In der Gesamtpopulation hatten mehr als die Hälfte der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,1 %, Tabelle 4-112). Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Mantelzell-Lymphom, Pneumonien, Vorhofflimmern und Harnwegsinfektionen. Der Anteil jener, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten, lag in der Gesamtpopulation bei 13,5 %. 16,2 % der Gesamtpopulation verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels. Bei 81,1 % der Teilnehmer wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet (Tabelle 4-112). Hierbei traten in der Gesamtpopulation Neutropenien (17,1 %), Thrombozytopenien (12,6 %), Anämien (10,8 %), Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (8,1 %), Vorhofflimmern (6,3 %), Bauchschmerzen (5,4 %), und Diarrhoe (5,4 %) mit einer Häufigkeit über 5 % auf.

Bei 115 Studienteilnehmern der *Safety*-Population (95,8 %; Tabelle 4-112) der MCL2001

Studie wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis festgestellt. Bei weniger als der Hälfte aller Studienteilnehmer trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ein (49,2 %; Tabelle 4-112). Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Pneumonie und febrile Neutropenie. Bei 20 Studienteilnehmern (16,7 %) führte mindestens ein unerwünschtes Ereignis zum Therapieabbruch, d. h. zum Absetzen des Studienarzneimittels. Zudem verstarben 11,7 % der Gesamtstudienpopulation nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation (Tabelle 4-112). Mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTC-Grad ≥ 3 trat bei 72,5 % der Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-112). Mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ traten bei der Gesamtstudienpopulation Neutropenie (20,8 %), Thrombozytopenie (13,3 %), Anämie (6,7 %), febrile Neutropenie (5,0 %), Pneumonie (12,5 %) sowie Lungenversagen (5,0 %) und Vorhofflimmern (5,0 %) auf.

Um einen genaueren Überblick hinsichtlich der Verteilung der Schweregrade 3, 4 und 5 der unerwünschten Ereignisse zu erhalten, wird im folgenden eine Detaildarstellung für die Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 gegeben.

Das Sicherheitsprofil von Ibrutinib in der Indikation MCL wurde in zwei unabhängigen klinischen Studien untersucht (PCYC-1104 und MCL2001). Es zeigte sich ein dem Krankheitsprofil entsprechend erwartbare Verträglichkeit von Ibrutinib. Traten unerwünschte Ereignisse $>$ CTC-Grad 3 auf, so waren diese sowohl in der Studie PCYC-1104 als auch in der Studie MCL2001 meist vom Schweregrad 3 und nicht 4 oder 5 [59, 60].

Der Anteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis von Grad 3 betrug in der Studie PCYC-1104 71,2 %. Die Grade 4 (27 %) und 5 (16,2 %) wurden von einem geringeren Anteil Patienten erreicht (Abbildung 4-25).

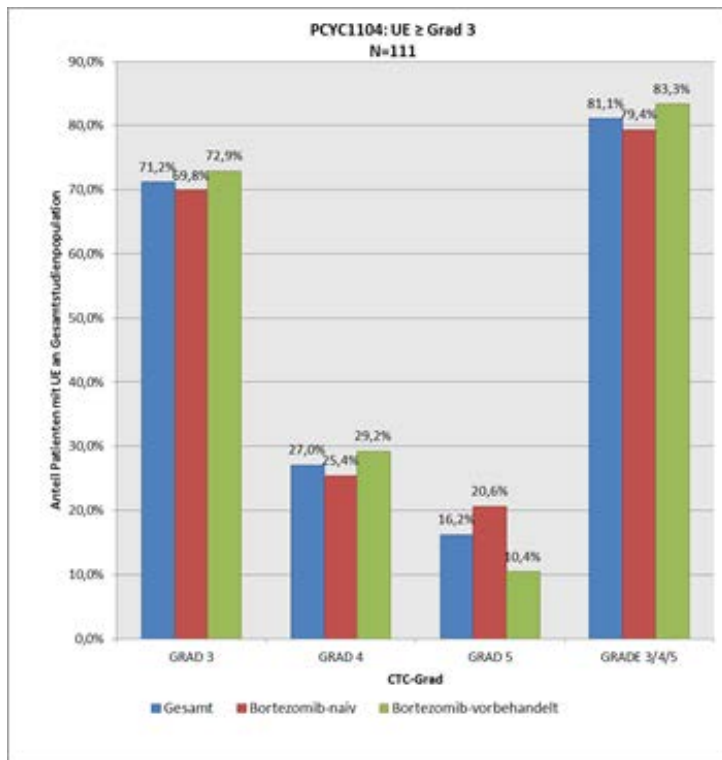


Abbildung 4-25: Detaildarstellung der Verteilung von UE \geq 3 auf die einzelnen Schweregrade für die Studie PCYC-1104-CA

Die Studie MCL2001 bestätigt die Ergebnisse der Studie PCYC-1104. Der Großteil der unerwünschten Ereignisse war mit 65,8 % begrenzt auf Grad 3. Die Grade 4 und 5 zeigten sich bei 29,2 % bzw. 7,5 % der Patienten (Abbildung 4-25).

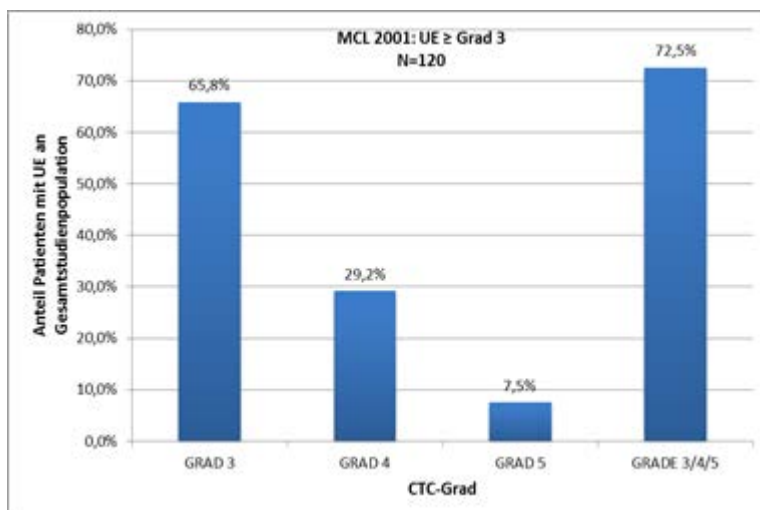


Abbildung 4-26: Detaildarstellung der Verteilung von UE \geq 3 auf die einzelnen Schweregrade für die Studie MCL2001

Tabelle 4-114: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	n (Safety- Population)	Gesamthäufigkeit Studienteilnehmer mit UE von besonderem Interesse n (%)	
		schwere Blutung	intrakranielle und subdurale Blutungen
PCYC- 1104-CA	111	10 (9,0)	4 (3,6)
MCL2001	120	3 (2,5)	2 (1,7)

Quelle: [56] Table 10, [53], Tabelle 18

In Tabelle 4-114 sind die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse für die Studie PCYC-1104-CA und für die Studie MCL2001 dargestellt. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse traten bei der PCYC-1104-CA Studie schwere Blutungen bei 10 Studienteilnehmern (9,0 %) und ein subdurales Hämatom bei 4 Studienteilnehmern (3,6 %) auf. Bei MCL 2001 traten bei 3 Studienteilnehmern schwere Blutungen (2,5 %) und bei 2 Studienteilnehmern (1,7 %) intrakranielle Blutungen auf.

Tabelle 4-115: Prävalenz ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monats-Intervallen aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	Gesamthäufigkeit Studienteilnehmer mit ausgewähltem UE, n (%)					Safety- Population (n = 111)
	1 - 6 Monate (n = 111)	7 - 12 Monate (n = 72)	13 - 18 Monate (n = 51)	19 - 24 Monate (n = 41)	> 24 Monate (n = 22)	
jegliche Diarrhoe	49 (44)	21 (29)	15 (29)	8 (20)	6 (27)	60 (54)
Grad 3 ^a	5 (5)	0	0	1 (2)	0	6 (5)
SUE	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
jegliche Infektion	76 (69)	43 (60)	30 (59)	22 (54)	9 (41)	87 (78)
Grad ≥ 3	20 (18)	11 (15)	6 (12)	5 (12)	1 (5)	31 (28)
SUE	16 (14)	9 (13)	4 (8)	5 (12)	1 (5)	23 (21)
jegliche Blutung	46 (41)	17 (24)	17 (33)	14 (34)	5 (23)	56 (51)
schwere Blutungen	6 (5)	1 (1)	3 (6)	2 (5)	2 (9)	10 (9)

a: Keine Diarrhoe mit CTC-Grad 4 oder 5.
Quelle: [61]

In Tabelle 4-115 ist die Prävalenz ausgewählter unerwünschter Ereignisse über den Studienzeitraum in 6-Monatsintervallen der PCYC-1104-CA Studie dargestellt. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen *jegliche Diarrhoe* auftrat, verringerte sich von 44 % in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn auf 29 % in den Monaten sieben bis 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 bis 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC-Schweregrad 3 wurde nur im ersten halben Jahr bei 5 % der Studienteilnehmer sowie im Zeitraum von 19 - 24 Monate nach Studienbeginn bei einem Studienteilnehmer (2 %) beobachtet. In den anderen Zeiträumen trat dieses Ereignis nicht auf. Eine Diarrhoe als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat lediglich bei einem Studienteilnehmer (1 %) während der ersten sechs Monate nach Studienbeginn auf.

Der Anteil an Studienteilnehmern, die an Infektionen erkrankten, verringerte sich stetig von 69 % im ersten Studienhalbjahr auf 60 bzw. 59 % in den Monaten 7 - 12 und 13 - 18. In den Monaten 19 - 24 nach Studienbeginn traten *jegliche Infektionen* noch bei 54 % der Studienteilnehmer auf und nach 24 Monaten und später erlitten nur noch 41 % der Teilnehmer eine Infektion. Insbesondere das Auftreten von Infektionen mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 und von Infektionen als *schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis* reduzierte sich deutlich im Studienverlauf. Erkrankten im ersten Halbjahr der Studie noch 18 % der Teilnehmer an einer Infektion mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 , verringerte sich der Anteil derer, die dieses unerwünschte Ereignis erlitten auf 12 % im zweiten Studienjahr und 5 % nach 24 Monaten und später. An einer Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erkrankten zu Studienbeginn 14 %. In den Monaten 7 - 12 trat eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* bei 13 %, in den Monaten 13 - 18 bei 8 % und in den Monaten 19 - 24 bei 12 % der Studienteilnehmer auf. Zwei Jahre nach Studienbeginn und später erlitt noch ein Studienteilnehmer (5 %) eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*.

Auch das unerwünschte Ereignis *jegliche Blutung* trat im ersten halben Jahr nach Studienbeginn häufiger auf als im weiteren Studienverlauf (41 % in den Monaten 1 - 6, 24 % in den Monaten 7 - 12, 33 % in den Monaten 13 - 18 und 34 % in den Monaten 19 - 24). Nach zwei Jahren und später traten Blutungen bei 23 % der Studienteilnehmer auf. Schwere Blutungen traten im gesamten Studienverlauf in einem ähnlichen Ausmaß auf. Hierbei schwankte der Anteil derer, die eine schwere Blutung erlitten zwischen 1 % im Zeitraum 7 - 12 Monate nach Studienbeginn und 9 % (zwei Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

4.3.2.3.3.5 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.**

PCYC-1104-CA

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechrate*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Progressionsfreies Überleben*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Bortezomib Vortherapie, Geschlecht, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, *simplified MIPI*, *Baseline ECOG Performance*-Status, fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline*, Tumormasse (*Bulky Disease*), blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, vorherige *High Intensity Therapy*, vorherige Lenalidomid-Therapie und nach Region dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-116, Tabelle 4-118, Tabelle 4-119 und Tabelle 4-122 aufgeführt.

Des Weiteren sind in Tabelle 4-117, Tabelle 4-120 und Tabelle 4-123 die detaillierten Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$ und in Tabelle 4-121 die detaillierten Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,5$ dargestellt.

Da es sich in der vorliegenden PCYC-1104-CA Studie um eine einarmige Studie handelt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist es nicht möglich, eventuelle Effektmodifikatoren nachzuweisen. Es kann lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hat. Darüber, ob der beobachtete Effekt aufgrund der Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer anderen Intervention gleichbleibend wäre, kann keine Aussage getroffen werden.

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 Subgruppentests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Resultate sind zudem die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

Morbidität

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben

Subgruppe \ Endpunkt	Gesamt- überleben	Gesamt- ansprechrate	Ansprech- dauer	Zeit bis zum besten Ansprechen	Zeit bis zum initialen Ansprechen	Progressions- freies Überleben
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,4404	0,5953	0,5953	0,5953	0,0535	0,6416
Bortezomib Therapie (Bortezomib-naive vs. Bortezomib-Vortherapie)	0,2785	0,664	0,1617	0,6802	0,4755	0,2142
Geschlecht (m, w)	0,7698	0,1581	0,4187	0,7857	0,5725	0,0838
Ethnizität (lateinamerikanisch vs. nicht lateinamerikanisch)	0,1799	0,4949	0,4949	0,5344	0,6578	0,224
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,0805	0,1541	0,316	0,1615	0,7976	0,1506
Simplified MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5] vs. hohes Risiko [6-11])	0,0766	0,9796	0,2265	0,0494	0,1459	0,2482
Baseline ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2)	0,0976	0,4651	0,0035	0,3255	0,6051	0,0034
Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein)	0,0458	0,3709	0,048	0,213	0,2258	0,0179
Tumormasse (Bulky Disease) (größter Durchmesser ≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm)	0,0272	0,4622	0,164	0,464	0,917	0,0525
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	0,7609	0,632	0,1226	0,9709	0,8822	0,3535

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

Subgruppe \ Endpunkt	Gesamt- überleben	Gesamt- ansprechrte	Ansprech- dauer	Zeit bis zum besten Ansprechen	Zeit bis zum initialen Ansprechen	Progressions- freies Überleben
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,0881	0,5785	0,2551	0,4195	0,7975	0,1719
Vorherige <i>High Intensity Therapy</i> (Stammzellentransplantation, Hyper-CVAD- Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie) (ja vs. nein)	0,1719	0,0667	0,3125	0,1991	0,8818	0,1063
Vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)	0,3741	0,2863	0,426	0,8704	0,8286	0,3762
Region (US vs. Europe)	0,0235	0,3006	0,0036	0,0213	0,0213	0,1293

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$; Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und progressionsfreies Überleben

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Gesamtüberleben			
Ethnizität			
nicht lateinamerikanisch	106/111	21,770 (13,016; n. e.)	0,1799
lateinamerikanisch	5/111	n. e. (16,852; n. e.)	
Anzahl an Vortherapien			
< 3	50/111	n. e. (17,902; n. e.)	0,0805
≥ 3	61/111	17,803 (9,902; n. e.)	
Simplified MIPI			
geringes Risiko [0-3]	15/111	22,721 (6,328; n. e.)	0,0766
mittleres Risiko [4-5]	42/111	n. e. (21,770; n. e.)	
hohes Risiko [6-11]	54/111	13,016 (8,459; n. e.)	
Baseline ECOG PS			
0	51/111	n. e. (17,902; n. e.)	0,0976
1	48/111	17,803 (11,180; n. e.)	
2	12/111	8,016 (2,689; n. e.)	
Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline			
Ja	80/111	17,902 (9,934; n. e.)	0,0458
Nein	31/111	n. e. (21,246; n. e.)	
Tumormasse (Bulky Disease)			
≥ 5cm bis < 10cm	34/111	20,623 (5,574; n. e.)	0,0272
≥ 10cm	9/111	13,705 (2,689; n. e.)	
< 5cm	68/111	n. e. (17,902; n. e.)	
Refraktäre Erkrankung			
Nein	61/111	n. e. (16,852; n. e.)	0,0881
Ja	50/111	17,902 (6,328; n. e.)	
Vorherige High Intensity Therapie			
Ja	39/111	n. e. (12,262; n. e.)	0,1719
Nein	72/111	21,246 (11,902; n. e.)	
Region			
USA	78/111	n. e. (16,852; n. e.)	0,0235
Europa	33/111	13,705 (6,000; 22,689)	

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Gesamtansprechen			
Geschlecht			
Männer	60/85 (70,6 %)	k. A.	0,1581
Frauen	14/26 (53,8 %)	k. A.	
Anzahl an Vortherapien			
< 3	37/50 (74,0 %)	k. A.	0,1541
≥ 3	37/61 (60,7 %)	k. A.	
Zeit bis zum besten Ansprechen			
Anzahl an Vortherapien			
< 3	50/111	1,869 (1,836; 5,246)	0,1615
≥ 3	61/111	1,869 (1,836; 1,934)	
Simplified MIPI			
geringes Risiko [0-3]	15/111	1,836 (1,672; 3,705)	0,0494
mittleres Risiko [4-5]	42/111	1,967 (1,869; 5,475)	
hohes Risiko [6-11]	54/111	1,869 (1,836; 2,361)	
Vorherige High Intensity Therapie			
Ja	39/111	3,000 (1,836; 5,443)	0,1991
Nein	72/111	1,869 (1,836; 1,902)	
Region			
USA	78/111	2,541 (1,836; 3,869)	0,0213
Europa	33/111	1,869 (n. e.; n. e.)	
Zeit bis zum initialen Ansprechen			
Alter			
< 65 Jahre	41/111	1,836 (1,738; 1,869)	0,0535
≥ 65 Jahre	70/111	1,869 (1,836; 1,869)	
Simplified MIPI			
geringes Risiko[0-3]	15/111	1,803 (1,672; 1,869)	0,1459
mittleres Risiko [4-5]	42/111	1,869 (1,836; 1,902)	
hohes Risiko[6-11]	54/111	1,869 (1,836; 1,869)	
Region			
USA	78/111	1,836 (1,803; 1,869)	0,0213
Europa	33/111	1,869 (n. e.; n. e.)	

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Progressionsfreies Überleben			
Geschlecht			
Männer	85/111	16,525 (7,508; 19,115)	0,0838
Frauen	26/111	6,459 (3,016;16,557)	
Anzahl an Vortherapien			
< 3	50/111	17,475 (7,311; n. e.)	0,1506
≥ 3	61/111	8,066 (5,508;16,557)	
Baseline ECOG PS			
0	51/111	19,115 (8,066; n. e.)	0,0034
1	48/111	10,918 (5,213;16,754)	
2	12/111	5,279 (1,934; 7,377)	
Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline			
Ja	80/111	7,508 (5,508;14,262)	0,0179
Nein	31/111	19,377 (8,066; n. e.)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)			
≥ 5cm bis < 10cm	34/111	6,492 (3,508;17,508)	0,0525
≥ 10cm	9/111	7,377 (1,672;19,115)	
< 5cm	68/111	16,525 (8,262; 22,066)	
Refraktäre Erkrankung			
Nein	61/111	16,656 (8,066; 22,066)	0,1719
Ja	50/111	7,311 (5,213; 16,557)	
Vorherige <i>High Intensity</i> Therapie			
Ja	39/111	17,508 (5,508; n. e.)	0,1063
Nein	72/111	12,787 (5,541; 16,557)	
Region			
USA	78/111	13,869 (6,623; 22,066)	0,1293
Europa	33/111	7,377 (5,311; 16,557)	
a: Bei "Zeit-bis-zu-einem-Ereignis" Analysen wurde der log-rank Test verwendet, p-Werte für kategoriale Variablen wurden mittels eines Fisher's Exact-Tests berechnet			

Alter

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass das Alter einen Einfluss auf die *Zeit bis zum initialen Ansprechen* haben könnte ($p = 0,0535$).

Geschlecht

Es zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,1581$) bezüglich des Endpunktes *Gesamtansprechen*. Ebenso bezüglich des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,0838$), dass das Alter einen Einfluss haben könnte.

Ethnizität

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass die Ethnizität einen Einfluss auf das *Gesamtüberleben* haben könnte ($p = 0,1799$).

Anzahl an Vortherapien

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass die Anzahl der Vortherapien einen Einfluss auf das *Gesamtüberleben* ($p = 0,0805$), das *Gesamtansprechen* ($p = 0,1541$), *Zeit bis zum besten Ansprechen* ($p = 0,1615$) und das *progressionsfreie Überleben* ($p = 0,1506$) haben könnte.

Simplified MIPI

Für den Endpunkt *Zeit bis zum besten Ansprechen* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienteilnehmern mit geringem Risiko [0-3] mit einem Median von 1,84 und Studienteilnehmern mit mittlerem Risiko [4-5] mit einem Median von 1,97 und Studienteilnehmern mit hohem Risiko [6-11] mit einem Median von 1,87.

Die Subgruppenanalyse ergab weiterhin Hinweise, dass der *simplified MIPI* einen Einfluss auf das *Gesamtüberleben* ($p = 0,0766$) und auf die *Zeit bis zum initialen Ansprechen* ($p = 0,1459$) haben könnte.

Baseline ECOG PS

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das *Progressionsfreie Überleben* hatte der ECOG *Baseline Performance Status*. Während Studienteilnehmer mit einem ECOG PS von 0 einen Median von 19,12 aufweisen, zeigen Studienteilnehmer mit einem ECOG PS von 1 einen Median von 10,92 und Studienteilnehmer mit einem ECOG PS von 2 einen Median von 5,28 bezogen auf das *Progressionsfreie Überleben*.

Die Subgruppenanalyse ergab weiterhin einen Hinweis, dass der ECOG *Baseline Performance Status* einen Einfluss auf das *Gesamtüberleben* ($p = 0,0976$) haben könnte.

Fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline*

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für das *Gesamtüberleben* je nach Erkrankungsstatus zur *Baseline*. Studienteilnehmer mit fortgeschrittener Erkrankung zur *Baseline* zeigten einen Median von 17,90. Da der Median für Studienteilnehmer ohne fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline* nicht berechnet werden konnte, ist die Aussagekraft der Analyse eingeschränkt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich auch für das *Progressionsfreie Überleben*. Studienteilnehmer mit fortgeschrittener Erkrankung zur *Baseline* zeigten einen Median von 7,51, während Studienteilnehmer ohne fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline* einen Median von 19,38 aufwiesen.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich je nach Größe der Tumormasse für das *Gesamtüberleben*. Studienteilnehmer mit einer Tumormasse $\geq 5\text{cm}$ bis $< 10\text{cm}$ wiesen einen Median von 20,62 auf, während Studienteilnehmer mit einer Tumormasse $\geq 10\text{cm}$ einen Median von 13,71 aufwiesen und für Studienteilnehmer mit einer Tumormasse $< 5\text{cm}$ konnte kein Median berechnet werden.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich je nach Größe der Tumormasse auch für das *Progressionsfreie Überleben*. Studienteilnehmer mit einer Tumormasse $\geq 5\text{cm}$ bis $< 10\text{cm}$ wiesen einen Median von 6,49 auf, während Studienteilnehmer mit einer Tumormasse $\geq 10\text{cm}$ einen Median von 7,38 aufwiesen und Studienteilnehmer mit einer Tumormasse $< 5\text{cm}$ einen Median von 16,53 berechnet aufwiesen.

Refraktäre Erkrankung

Die Subgruppenanalyse ergab einen Hinweis, dass eine refraktäre Erkrankung einen Einfluss auf das *Gesamtüberleben* ($p = 0,0881$) haben könnte.

Zudem zeigte die Subgruppenanalyse einen Hinweis, dass eine refraktäre Erkrankung einen Einfluss auf das *Progressionsfreie Überleben* ($p = 0,1719$) haben könnte.

Vorherige *High Intensity Therapy*

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass eine vorherige *High Intensity Therapy* einen Einfluss auf das *Gesamtüberleben* ($p = 0,1719$), auf die *Zeit bis zum besten Ansprechen* ($p = 0,1991$) und das *Progressionsfreie Überleben* ($p = 0,1063$) haben könnte.

Region

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für das *Gesamtüberleben* je nach Region. Der Median für Studienteilnehmer aus den USA konnte nicht berechnet werden. Studienteilnehmer aus Europa wiesen einen Median von 13,71 auf.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich auch für die *Zeit bis zum besten Ansprechen*. Studienteilnehmer aus den USA wiesen einen Median von 2,54 auf, während Studienteilnehmer aus Europa einen Median von 1,87 aufwiesen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich ebenso für die *Zeit bis zum initialen Ansprechen*. Studienteilnehmer aus den USA wiesen einen Median von 1,84 auf, während Studienteilnehmer aus Europa einen Median von 1,87 aufwiesen.

Die Subgruppenanalyse ergab weiterhin einen Hinweis, dass die Region einen Einfluss auf das *Progressionsfreie Überleben* ($p = 0,1293$) haben könnte.

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

Lebensqualität

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) des Endpunkts EORTC-QLQ-C30, funktionale Skalen und Allgemeiner Gesundheitszustand

Endpunkt Subgruppe	EORTC-QLQ-C30 – Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands					
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,866	0,820	0,447	0,196	0,455	0,906
Bortezomib Therapie (Bortezomib-naive vs. Bortezomib-Vortherapie)	1,000	0,461	0,346	0,741	0,773	0,360
Geschlecht (m, w)	0,493	0,742	0,449	0,152	0,518	0,121
Ethnizität (lateinamerikanisch vs. nicht lateinamerikanisch)	0,895	0,657	0,865	0,989	0,486	0,408
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,164	0,369	0,495	0,686	0,981	0,457
Simplified MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5]; vs. hohes Risiko [6-11])	0,448	0,578	0,968	0,595	0,581	0,908
Baseline ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2)	0,159	0,011	0,099	<0,001	0,027	<0,001
Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein)	0,739	0,143	0,800	0,315	0,435	0,591
Tumormasse (Bulky Disease) (größter Durchmesser) (≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm)	0,218	0,006	0,862	0,060	0,906	0,024

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

Endpunkt Subgruppe	EORTC-QLQ-C30 – Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands					
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	0,732	0,888	0,949	0,859	0,844	0,641
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,891	0,481	0,473	0,761	0,423	0,224
Vorherige High Intensity Therapy (Stammzellentransplantation, Hyper-CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie) (ja vs. nein)	0,212	0,950	0,053	0,418	0,173	0,380
Vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)	0,972	0,320	0,944	0,219	0,782	0,942
Region (US vs. Europe)	0,429	0,751	0,692	0,286	0,021	0,042

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) des Endpunkts EORTC-QLQ-C30, Multi *Item*- und *Single Item*-Skalen

Endpunkt Subgruppe	EORTC-QLQ-C30 – Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands								
	Fatigue-Syndrom	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,730	0,775	0,836	0,034	0,740	0,255	0,294	0,573	0,035
Bortezomib Therapie (Bortezomib-naive vs. Bortezomib-Vortherapie)	0,227	0,712	0,224	0,738	0,103	1,000	0,285	0,662	1,000
Geschlecht (m, w)	0,451	0,869	0,417	0,654	0,311	0,371	0,505	0,696	1,000
Ethnizität (lateinamerikanisch vs. nicht lateinamerikanisch)	0,172	0,912	0,466	0,545	0,846	0,399	0,949	0,895	0,671
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,379	0,259	0,312	0,738	0,484	0,235	0,280	0,649	0,173
Simplified MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5]; vs. hohes Risiko [6-11])	0,732	0,884	0,694	0,486	0,109	0,342	0,330	0,571	0,123
Baseline ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2)	0,022	0,112	0,106	0,019	0,858	0,557	0,459	0,454	0,953
Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein)	0,455	0,201	0,674	0,292	0,077	0,166	0,774	0,746	0,356
Tumormasse (Bulky Disease) (größter Durchmesser) (≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm)	0,158	0,556	0,527	0,168	0,867	0,266	0,637	0,598	0,336
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	0,526	0,900	1,000	1,000	0,930	0,892	0,441	0,882	0,208

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

Subgruppe \ Endpunkt	EORTC-QLQ-C30 – Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands								
	Fatigue-Syndrom	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,308	0,676	1,000	0,174	0,626	0,206	0,014	0,700	0,441
Vorherige High Intensity Therapy^a (ja vs. nein)	0,880	0,765	0,837	0,494	0,349	0,046	0,543	0,724	0,509
Vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)	0,197	0,082	0,194	1,000	0,536	0,222	0,321	0,834	0,940
Region (US vs. Europe)	0,848	0,020	0,497	0,055	0,248	0,837	0,727	0,024	0,843

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$; Endpunkt EORTC-QLQ-C30

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Baseline	Zyklus 10	Veränderung zur Baseline	p-Wert ^a
		Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwert (Standardfehler)	Mittlere Differenz (Standardfehler)	
Allgemeiner Gesundheitszustand					
Anzahl an Vortherapien					
< 3	25/48 (52,1)	81,7 (14,6)	74,0 (19,3)	-7,7 (21,0)	0,164
≥ 3	23/48 (47,9)	73,9 (24,7)	75,0 (22,0)	1,1 (21,9)	
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	81,6 (19,3)	77,6 (20,3)	-4,0 (22,0)	0,159
1	17/48 (35,4)	74,0 (19,5)	68,1 (20,9)	-5,9 (18,6)	
2	2/48 (4,2)	58,3 (35,4)	83,3 (0,0)	25,0 (35,4)	
Rollenfunktion					
Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline					
Ja	31/48 (64,6)	79,0 (25,1)	85,5 (25,0)	6,5 (30,9)	0,143
nein	17/48 (35,4)	85,3 (26,9)	77,5 (33,8)	-7,8 (33,4)	
Emotionale Funktion					
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	85,9 (19,3)	86,2 (17,3)	0,3 (19,2)	0,099
1	17/48 (35,4)	78,4 (21,1)	73,5 (23,4)	-4,9 (15,0)	
2	2/48 (4,2)	75,0 (35,4)	35,4 (100,0)	25,0 (35,4)	
Vorherige High Intensity Therapy					
Ja	19/48 (39,6)	88,6 (11,5)	81,6 (17,9)	-7,0 (13,7)	0,053
Nein	29/48 (60,4)	79,0 (23,9)	82,8 (22,2)	3,7 (20,8)	
Physische Funktion					
Alter					
< 65	18/48 (37,5)	90,0 (15,0)	93,3 (12,1)	3,3 (8,3)	0,196
≥ 65	30/48 (62,5)	84,0 (18,7)	79,6 (21,2)	-4,4 (24,2)	
Geschlecht					
m	40/48 (83,3)	85,3 (18,7)	85,7 (18,1)	0,3 (19,6)	0,152
w	8/48 (16,7)	90,8 (8,7)	80,0 (25,9)	-10,8 (20,8)	
Tumormasse (Bulky Disease)					
≥ 5cm bis < 10cm	14/48 (29,2)	81,0 (19,9)	89,5 (10,0)	8,6 (14,2)	0,060
≥ 10 cm	3/48 (6,3)	86,7 (23,1)	88,9 (13,9)	2,2 (10,2)	
< 5 cm	31/48 (64,6)	88,6 (16,0)	82,2 (22,7)	-6,5 (21,5)	

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Baseline	Zyklus 10	Veränderung zur Baseline	p-Wert ^a
		Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwert (Standardfehler)	Mittlere Differenz (Standardfehler)	
Kognitive Funktion					
Vorherige High Intensity Therapy					
Ja	19/48 (39,6)	87,7 (17,4)	90,4 (14,0)	2,6 (8,4)	0,173
Nein	29/48 (60,4)	83,3 (22,3)	79,3 (23,8)	-4,0 (19,7)	
Soziale Funktion					
Geschlecht					
m	40/48 (83,3)	80,0 (26,5)	86,3 (19,2)	6,3 (21,2)	0,121
w	8/48 (16,7)	91,7 (17,8)	85,4 (16,5)	-6,3 (15,3)	
Fatigue-Syndrom					
Ethnizität					
Nicht-Lateinamerikanisch	44/48 (91,7)	21,6 (21,2)	27,0 (21,8)	5,4 (23,3)	0,172
Lateinamerikanisch	4/48 (8,3)	11,1 (12,8)	0,0 (0,0)	-11,1 (12,8)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)					
≥ 5cm bis < 10cm	14/48 (29,2)	25,4 (19,7)	20,6 (13,7)	-4,8 (14,3)	0,158
≥ 10 cm	3/48 (6,3)	29,6 (33,9)	25,9 (28,0)	-3,7 (23,1)	
< 5 cm	31/48 (64,6)	17,7 (20,0)	26,5 (25,0)	8,8 (25,3)	
Vorherige Lenalidomid-Therapie					
Ja	9/48 (18,8)	27,2 (30,0)	22,2 (24,8)	-4,9 (25,5)	0,197
Nein	39/48 (81,3)	19,2 (18,2)	25,4 (21,8)	6,1 (22,3)	
Übelkeit und Erbrechen					
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	1,1 (4,3)	0,0 (0,0)	-1,1 (4,3)	0,112
1	17/48 (35,4)	2,0 (5,5)	4,9 (12,9)	2,9 (8,8)	
2	2/48 (4,2)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	
Vorherige Lenalidomid-Therapie					
Ja	9/48 (18,8)	1,9 (5,6)	5,6 (16,7)	3,7 (11,1)	0,082
Nein	39/48 (81,3)	1,3 (4,5)	0,9 (3,7)	-0,4 (4,7)	
Schmerz					
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	7,5 (13,8)	7,5 (13,1)	0,0 (20,9)	0,106
1	17/48 (35,4)	14,7 (20,3)	18,6 (22,0)	3,9 (24,0)	
2	2/48 (4,2)	33,3 (47,1)	0,0 (0,0)	-33,3 (47,1)	

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Baseline	Zyklus 10	Veränderung zur Baseline	p-Wert ^a
		Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwert (Standardfehler)	Mittlere Differenz (Standardfehler)	
Vorherige Lenalidomid-Therapie					
Ja	9/48 (18,8)	18,5 (25,6)	9,3 (16,9)	-9,3 (23,7)	0,194
Nein	39/48 (81,3)	9,4 (16,1)	11,5 (17,6)	2,1 (23,3)	
Dyspnoe					
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)					
≥ 5cm bis < 10cm	14/48 (29,2)	26,2 (35,0)	14,3 (21,5)	-11,9 (31,0)	0,168
≥ 10 cm	3/48 (6,3)	33,3 (33,3)	33,3 (33,3)	0,0 (33,3)	
< 5 cm	31/48 (64,6)	9,7 (23,1)	15,1 (24,1)	5,4 (26,0)	
Refraktäre Erkrankung					
Nein	27/48 (56,3)	17,3 (29,4)	12,3 (18,8)	-4,9 (28,8)	0,174
Ja	21/48 (43,8)	14,3 (27,0)	20,6 (28,8)	6,3 (27,1)	
Region					
USA	35/48 (72,9)	11,4 (22,8)	16,2 (23,4)	4,8 (21,6)	0,055
Europa	13/48 (27,1)	28,2 (38,1)	15,4 (25,9)	-12,8 (39,8)	
Schlaflosigkeit					
Bortezomib-Therapie					
Bortezomib-naive	24/48 (50,0)	18,1 (26,0)	19,4 (23,9)	1,4 (36,1)	0,103
Bortezomib-Vortherapie	24/48 (50,0)	20,8 (27,5)	8,3 (14,7)	-12,5 (19,2)	
Simplified MIPI					
Geringes Risiko [0-3]	8/48 (16,7)	29,2 (37,5)	8,3 (15,4)	-20,8 (39,6)	0,109
Mittleres Risiko [4-5]	23/48 (47,9)	13,0 (19,4)	15,9 (24,3)	2,9 (30,0)	
Hohes Risiko [6-11]	17/48 (35,4)	23,5 (28,3)	13,7 (16,9)	-9,8 (19,6)	
Fortschrittene Erkrankung zur Baseline					
Ja	31/48 (64,6)	17,2 (28,4)	17,2 (22,6)	0,0 (33,3)	0,077
Nein	17/48 (35,4)	23,5 (22,9)	7,8 (14,6)	-15,7 (17,1)	
Appetitlosigkeit					
Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline					
Ja	31/48 (64,6)	8,6 (17,1)	6,5 (15,9)	-2,2 (24,2)	0,166
Nein	17/48 (35,4)	5,9 (13,1)	13,7 (26,5)	7,8 (22,1)	

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Baseline	Zyklus 10	Veränderung zur Baseline	p-Wert ^a
		Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwert (Standardfehler)	Mittlere Differenz (Standardfehler)	
Finanzielle Schwierigkeiten					
Anzahl an Vortherapien					
< 3	25/48 (52,1)	13,3 (19,2)	21,3 (27,0)	8,0 (22,1)	0,173
≥ 3	23/48 (47,9)	21,7 (25,8)	21,7 (25,8)	0,0 (17,4)	
Simplified MIPI					
Geringes Risiko [0-3]	8/48 (16,7)	20,8 (17,3)	16,7 (17,8)	-4,2 (21,4)	0,123
Mittleres Risiko [4-5]	23/48 (47,9)	20,3 (26,1)	21,7 (27,7)	1,4 (21,3)	
Hohes Risiko [6-11]	17/48 (35,4)	11,8 (20,2)	23,5 (28,3)	11,8 (16,4)	
a: <i>Mixed Effects Repeated Measures</i> Methode					

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt EORTC-QLQ-C30

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Baseline	Zyklus 10	Veränderung zur Baseline	p-Wert ^a
		Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwert (Standardfehler)	Mittlere Differenz (Standardfehler)	
Rollenfunktion					
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	89,1 (19,6)	87,9 (23,1)	-1,1 (28,8)	0,011
1	17/48 (35,4)	75,5 (23,7)	73,5 (35,4)	-2,0 (32,2)	
2	2/48 (4,2)	16,7 (23,6)	83,3 (23,6)	66,7 (0,0)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)					
≥ 5cm bis < 10cm	14/48 (29,2)	69,0 (28,4)	91,7 (14,2)	22,6 (25,0)	0,006
≥ 10 cm	3/48 (6,3)	72,2 (34,7)	83,3 (28,9)	11,1 (9,6)	
< 5 cm	31/48 (64,6)	87,6 (21,9)	78,5 (32,5)	-9,1 (31,9)	
Physische Funktion					
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	91,0 (12,5)	88,3 (15,2)	-2,8 (14,2)	< 0,001
1	17/48 (35,4)	84,3 (15,1)	78,4 (25,2)	-5,9 (20,5)	
2	2/48 (4,2)	33,3 (9,4)	86,7 (0,0)	53,3 (9,4)	

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Baseline	Zyklus 10	Veränderung zur Baseline	p-Wert ^a
		Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwert (Standardfehler)	Mittlere Differenz (Standardfehler)	
Kognitive Funktion					
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	89,1 (17,4)	90,8 (13,1)	1,7 (16,9)	0,027
1	17/48 (35,4)	81,4 (22,0)	72,5 (27,6)	-8,8 (12,0)	
2	2/48 (4,2)	58,3 (35,4)	75,0 (11,8)	16,7 (23,6)	
Region					
USA	35/48 (72,9)	84,8 (21,1)	86,7 (20,9)	1,9 (14,4)	0,021
Europa	13/48 (27,1)	85,9 (19,1)	75,6 (20,0)	-10,3 (18,7)	
Soziale Funktion					
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	85,1 (22,4)	87,4 (15,8)	2,3 (13,9)	< 0,001
1	17/48 (35,4)	83,3 (22,8)	84,3 (23,9)	1,0 (21,6)	
2	2/48 (4,2)	25,0 (35,4)	83,3 (0,0)	58,3 (35,4)	
Region					
USA	35/48 (72,9)	88,6 (21,3)	89,0 (17,6)	0,5 (15,9)	0,042
Europa	13/48 (27,1)	64,1 (27,9)	78,2 (19,7)	14,1 (28,7)	
Fatigue Syndrom					
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	15,3 (15,5)	21,8 (20,7)	6,5 (21,7)	0,022
1	17/48 (35,4)	25,2 (21,5)	30,1 (25,4)	4,9 (19,8)	
2	2/48 (4,2)	61,1 (39,3)	22,2 (0,0)	-38,9 (39,3)	
Übelkeit und Erbrechen					
Region					
USA	35/48 (72,9)	1,0 (3,9)	0,0 (0,0)	-1,0 (3,9)	0,020
Europa	13/48 (27,1)	2,6 (6,3)	6,4 (14,5)	3,8 (10,0)	
Dyspnoe					
Alter					
< 65	18/48 (37,5)	16,7 (30,8)	5,6 (17,1)	-11,1 (22,9)	0,034
≥ 65	30/48 (62,5)	15,6 (27,3)	22,2 (25,3)	6,7 (29,6)	
Baseline ECOG PS					
0	29/48 (60,4)	11,5 (22,3)	10,3 (15,7)	-1,1 (24,4)	0,019
1	17/48 (35,4)	19,6 (31,3)	27,5 (31,7)	7,8 (25,1)	
2	2/48 (4,2)	50,0 (70,7)	0,0 (0,0)	-50,0 (70,7)	

Studie PCYC-1104-CA	n/N (%)	Baseline	Zyklus 10	Veränderung zur Baseline	p-Wert ^a
		Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwert (Standardfehler)	Mittlere Differenz (Standardfehler)	
Appetitlosigkeit					
Vorherige High Intensity Therapy					
Ja	19/48 (39,6)	8,8 (18,7)	1,8 (7,6)	-7,0 (21,0)	0,046
Nein	29/48 (60,4)	6,9 (13,7)	13,8 (24,4)	6,9 (24,2)	
Obstipation					
Refraktäre Erkrankung					
Nein	27/48 (56,3)	4,9 (15,2)	11,1 (20,7)	6,2 (18,6)	0,014
Ja	21/48 (43,8)	11,1 (21,9)	1,6 (7,3)	-9,5 (23,9)	
Diarrhoe					
Region					
USA	35/48 (72,9)	8,6 (18,7)	5,7 (12,7)	-2,9 (18,7)	0,024
Europa	13/48 (27,1)	2,6 (9,2)	15,4 (22,0)	12,8 (25,6)	
Finanzielle Schwierigkeiten					
Alter					
< 65	18/48 (37,5)	16,7 (17,1)	13,0 (16,7)	-3,7 (15,7)	0,035
≥ 65	30/48 (62,5)	17,8 (25,9)	26,7 (29,6)	8,9 (21,3)	
a: <i>Mixed Effects Repeated Measures</i> Methode					

Alter

Die Symptomskala *Dyspnoe* des *EORTC-QLQ-C30* von Studienteilnehmern mit einem Alter < 65 Jahre unterschied sich statistisch signifikant von der der Studienteilnehmer, die der Altersgruppe ≥ 65 Jahre angehörten. Für Studienteilnehmer < 65 Jahre zeigte sich eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -11,1 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität, wohingegen für Studienteilnehmer ≥ 65 Jahre eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 6,7 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Auch die Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* zeigt statistisch signifikante Unterschiede. Für Studienteilnehmer < 65 Jahre zeigte sich eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -3,7 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität, wohingegen für Studienteilnehmer ≥ 65 Jahre eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 8,9 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass das Alter einen Einfluss auf die *Physische Funktion* der Studienteilnehmer gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte (p = 0,196).

Bortezomib Therapie

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass die Bortezomib Therapie einen Einfluss auf die *Schlaflosigkeit* der Studienteilnehmer gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte ($p = 0,103$).

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die *Physische Funktion* der Studienteilnehmer ($p = 0,152$) und die *Soziale Funktion* ($p = 0,121$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Ethnizität

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass die Ethnizität einen Einfluss auf das *Fatigue-Syndrom* der Studienteilnehmer ($p = 0,172$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Anzahl an Vortherapien

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass die Anzahl an Vortherapien Einfluss auf den *Allgemeinen Gesundheitszustand* der Studienteilnehmer ($p = 0,164$), sowie auf *Finanzielle Schwierigkeiten* ($p = 0,173$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

simplified MIPI

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass der *simplified MIPI* einen Einfluss auf die *Schlaflosigkeit* der Studienteilnehmer ($p = 0,109$) und auf *Finanzielle Schwierigkeiten* ($p = 0,123$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Baseline ECOG PS

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der funktionalen Skala *Rollenfunktion* des *EORTC-QLQ-C30*. Studienteilnehmer mit einem ECOG *Baseline Performance Status* von 0 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -1,1 Punkten, Studienteilnehmer mit einem ECOG *Baseline Performance Status* von 1 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -2,0 Punkten, je entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität und Studienteilnehmer mit einem ECOG *Baseline Performance Status* von 2 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 66,7 Punkten entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität.

Auch die funktionale Skala *Physische Funktion* des *EORTC-QLQ-C30* zeigte statistisch signifikante Unterschiede nach *ECOG Baseline Performance Status*. Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 0 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -2,8 Punkten, Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 1 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -5,9 Punkten, je entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität und Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 2 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 53,3 Punkten entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität.

Auch die *Kognitive Funktion* gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* zeigte statistisch signifikante Unterschiede nach *ECOG Baseline Performance Status*. Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 0 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 1,7 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität, Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 1 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -8,8 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität und Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 2 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 16,7 Punkten entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität.

Ebenso zeigte die *Soziale Funktion* gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* statistisch signifikante Unterschiede nach *ECOG Baseline Performance Status*. Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 0 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 2,3 Punkten, Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 1 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 1,0 Punkten und Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 2 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 58,3 Punkten, je entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität.

Weiterhin zeigte die Symptomskala *Fatigue* statistisch signifikante Unterschiede nach *ECOG Baseline Performance Status*. Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 0 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 6,5 Punkten, Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 1 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 4,9 Punkten, je entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität und Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 2 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -38,9 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität.

Ebenso zeigte die Symptomskala *Dyspnoe* statistisch signifikante Unterschiede nach *ECOG Baseline Performance Status*. Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 0 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -1,1 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität, Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 1 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 7,8 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität und Studienteilnehmer mit einem *ECOG PS* von 2 zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -50,0 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität.

Die Subgruppenanalyse ergab weiterhin Hinweise, dass der ECOG *Baseline Performance Status* ebenso einen Einfluss auf den *Allgemeinen Gesundheitszustand* der Studienteilnehmer ($p = 0,159$), auf die *Emotionale Funktion* ($p = 0,099$), *Übelkeit und Erbrechen* ($p = 0,112$) und *Schmerz* ($p = 0,106$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline*

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass der Erkrankungsstatus zur *Baseline* einen Einfluss auf die *Rollenfunktion* der Studienteilnehmer ($p = 0,143$), auf *Schlaflosigkeit* ($p = 0,077$), sowie auf *Appetitlosigkeit* ($p = 0,166$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der funktionalen Skala *Rollenfunktion* des *EORTC-QLQ-C30* nach Tumormasse (*Bulky Disease*). Studienteilnehmer mit einer Tumormasse ≥ 5 cm bis < 10 cm zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 22,6 Punkten, Studienteilnehmer mit einer Tumormasse ≥ 10 cm zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 11,1 Punkten, je entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität und Studienteilnehmer mit einer Tumormasse < 5 cm zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -9,1 Punkten entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass die Größe der Tumormasse einen Einfluss auf die *Physische Funktion* der Studienteilnehmer ($p = 0,060$), sowie auf das *Fatigue-Syndrom* ($p = 0,158$) und auf *Dyspnoe* ($p = 0,168$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Refraktäre Erkrankung

Die Symptomskala *Obstipation* zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Studienteilnehmer ohne refraktäre Erkrankung zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 6,2 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität und Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -9,5 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität.

Die Subgruppenanalyse ergab weiterhin einen Hinweis, dass eine refraktäre Erkrankung einen Einfluss auf *Dyspnoe* der Studienteilnehmer ($p = 0,174$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Vorherige *High Intensity Therapy*

Die Symptomskala *Appetitlosigkeit* zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Studienteilnehmer mit vorheriger *High Intensity Therapy* zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -7,0 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität und

Studienteilnehmer ohne vorherige *High Intensity Therapy* zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 6,9 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass eine vorherige *High Intensity Therapy* einen Einfluss auf die *Emotionale Funktion* der Studienteilnehmer ($p = 0,053$) und die *Kognitive Funktion* ($p = 0,173$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

vorherige Lenalidomid-Therapie

Die Subgruppenanalyse ergab Hinweise, dass eine vorherige Lenalidomid-Therapie einen Einfluss auf das *Fatigue-Syndrom* der Studienteilnehmer ($p = 0,197$), auf *Übelkeit und Erbrechen* ($p = 0,082$) und auf *Schmerz* ($p = 0,194$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Region

Auch die *Kognitive Funktion* gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* zeigte statistisch signifikante Unterschiede nach Region. Studienteilnehmer aus den USA zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 1,9 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität und Studienteilnehmer aus Europa zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -10,3 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Ebenso zeigte die *Soziale Funktion* gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* statistisch signifikante Unterschiede nach Region. Studienteilnehmer aus den USA zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 0,5 Punkten und Studienteilnehmer aus Europa zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 14,1 Punkten, je entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität.

Weiterhin zeigte die Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* statistisch signifikante Unterschiede. Studienteilnehmer aus den USA zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -1,0 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität und Studienteilnehmer aus Europa zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 3,8 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Weiterhin zeigte die Symptomskala *Diarrhoe* statistisch signifikante Unterschiede nach Region. Studienteilnehmer aus den USA zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von -2,9 Punkten, entsprechend einer Verbesserung der Lebensqualität und Studienteilnehmer aus Europa zeigten eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 12,8 Punkten, entsprechend einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Die Subgruppenanalyse ergab auch einen Hinweis, dass die Region einen Einfluss auf *Dyspnoe* der Studienteilnehmer ($p = 0,055$) gemessen anhand des *EORTC-QLQ-C30* haben könnte.

Nebenwirkungen

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Nebenwirkungen

Subgruppe \ Endpunkt	jegliches UE^c	jegliches SUE	UE, die zum Therapie-abbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	n. b.	0,0017	0,9489	0,3823	0,0373
Bortezomib Therapie (Bortezomib-naive vs. Bortezomib-Vortherapie)	n. b.	0,9145	0,9489	0,155	0,5975
Geschlecht (m, w)	n. b.	0,854	0,8914	0,8954	0,9628
Ethnizität (lateinamerikanisch vs. nicht lateinamerikanisch)	n. b.	0,4356	0,974	0,8147	0,9496
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	n. b.	0,5619	0,3923	0,1152	0,4544
simplified MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5]; vs. hohes Risiko [6-11])	n. b.	0,0183	0,395	0,1534	0,2692
Baseline ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2)	n. b.	0,0923	0,323	0,0421	0,1154
Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein)	n. b.	0,8435	0,811	0,2533	0,5407
Tumormasse (Bulky Disease) (größter Durchmesser) (≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm)	n. b.	0,8435	0,6847	0,0386	0,0073

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

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE^c	jegliches SUE	UE, die zum Therapie-abbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	n. b.	0,0482	0,4863	0,862	0,5989
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	n. b.	0,0795	0,8034	0,0502	0,0121
Vorherige High Intensity Therapy^d (ja vs. nein)	n. b.	0,1407	0,1729	0,0326	0,4121
Vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)	n. b.	0,9901	0,0072	0,8205	0,2426
Region (US vs. Europe)	n. b.	0,9352	0,7727	0,0027	0,3539

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$, Nebenwirkungen

Studie PCYC-1104-CA	Prüfarzt	
	n/N (%)	p-Wert ^a
jegliches SUE		
Alter		
< 65 Jahre	18/41 (43,9)	0,0017
≥ 65 Jahre	52/70 (74,3)	
Simplified MIPI		
geringes Risiko[0-3]	5/15 (33,3)	0,0183
mittleres Risiko [4-5]	25/42 (59,5)	
hohes Risiko[6-11]	40/54 (74,1)	
Baseline ECOG PS		
0	27/51 (52,9)	0,0923
1	33/48 (68,8)	
2	10/12 (83,3)	
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte		
ja	7/17 (41,2)	0,0482
nein	63/94 (67,0)	
Refraktäre Erkrankung		
ja	36/50 (72,0)	0,0795
nein	34/61 (55,7)	
Vorherige High Intensity Therapie		
ja	21/39 (53,8)	0,1407
nein	49/72 (68,1)	
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Vorherige High Intensity Therapie		
ja	2/39 (5,1)	0,1729
nein	10/72 (13,9)	
Vorherige Lenalidomid Therapie		
ja	7/27 (25,9)	0,0072
nein	5/84 (6,0)	
UE, die zum Tod führten		
Bortezomib Therapie		
naive	13/63 (20,6)	0,155
pretreated	5/48 (10,4)	

Studie PCYC-1104-CA	Prüfarzt	
	n/N (%)	p-Wert ^a
Anzahl an Vortherapien		
< 3	5/50 (10,0)	0,1152
≥ 3	13/61 (21,3)	
Simplified MIPI		
geringes Risiko[0-3]	3/15 (20,0)	0,1534
mittleres Risiko [4-5]	3/42 (7,1)	
hohes Risiko[6-11]	12/54 (22,2)	
Baseline ECOG PS		
0	5/51 (9,8)	0,0421
1	8/48 (16,7)	
2	5/12 (41,7)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)		
≥ 5cm und < 10cm	7/34 (20,6)	0,0386
≥10cm	4/9 (44,4)	
<5cm	7/68 (10,3)	
Refraktäre Erkrankung		
ja	12/50 (24,0)	0,0502
nein	6/61 (9,8)	
Vorherige High Intensity Therapie		
ja	2/39 (5,1)	0,0326
nein	16/72 (22,2)	
Region		
USA	11/33 (33,3)	0,0027
Europa	7/78 (9,0)	
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3		
Alter		
< 65 Jahre	29/41 (70,7)	0,0373
≥ 65 Jahre	61/70 (87,1)	
Baseline ECOG PS		
0	37/51 (72,5)	0,1154
1	42/48 (87,5)	
2	11/12 (91,7)	

Studie PCYC-1104-CA	Prüfarzt	
	n/N (%)	p-Wert ^a
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)		
< 10cm- ≥ 5cm	32/34 (94,1)	0,0073
≥10cm	9/9 (100,0)	
<5cm	49/68 (72,1)	
Refraktäre Erkrankung		
ja	46/50 (92,0)	0,0121
nein	44/61 (72,1)	
a: p-Werte wurden mittels eines Pearson Chi-Quadrat-Tests berechnet		

Alter

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss des Alters auf das Auftreten jegliches schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ($p = 0,0017$). Während 43,9 % der Studienteilnehmer < 65 Jahre ein SUE erlitten, war dies für 74,3 % der Studienteilnehmer ≥ 65 Jahre der Fall.

Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf das Auftreten jeglicher UE \geq CTC-Grad 3 ($p = 0,0373$). Während 70,7 % der Studienteilnehmer < 65 Jahre ein UE \geq CTC-Grad 3 erlitten, war dies für 87,1 % der Studienteilnehmer ≥ 65 Jahre der Fall.

Bortezomib Therapie

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass die Bortezomib Therapie Einfluss auf das Auftreten von UE, die zum Tod führten haben könnte ($p = 0,155$).

Anzahl an Vortherapien

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass die Anzahl an Vortherapien Einfluss auf das Auftreten von UE, die zum Tod führten haben könnte ($p = 0,1152$).

Simplified MIPI

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss des *simplified* MIPI auf das Auftreten jegliches SUE ($p = 0,0183$). Während 33,3 % der Studienteilnehmer mit geringem Risiko[0-3] ein SUE erlitten, war dies für 59,5 % der Studienteilnehmer mit mittlerem Risiko [4-5] und für 74,1 % der Studienteilnehmer mit hohem Risiko[6-11] der Fall.

Die Auswertung Die Subgruppenanalyse ergab weiterhin den Hinweis, für einen Einfluss auf das Auftreten von UE, die zum Tod führten ($p = 0,1534$).

Baseline ECOG PS

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss des *Baseline* ECOG PS auf das Auftreten UE, die zum Tod führten ($p = 0,0421$). Während 9,8 % der Studienteilnehmer mit einem *Baseline* ECOG PS von 0 ein UE erlitten, welches zum Tod führte, war dies für 16,7 % der Studienteilnehmer mit einem *Baseline* ECOG PS von 1 und für 41,7 % der Studienteilnehmer mit einem *Baseline* ECOG PS von 2 der Fall.

Die Auswertung ergab weiterhin den Hinweis, für einen Einfluss auf das Auftreten jegliches SUE ($p = 0,0923$) und jegliches $UE \geq$ CTC-Grad 3 ($p = 0,1154$).

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss der Tumormasse auf das Auftreten von UE, die zum Tod führten ($p = 0,0386$). Während 20,6 % der Studienteilnehmer mit einer Tumormasse von ≥ 5 cm und < 10 cm ein UE erlitten, welches zum Tod führte, war dies für 44,4 % der Studienteilnehmer mit einer Tumormasse von ≥ 10 cm und für 10,3 % der Studienteilnehmer mit einer Tumormasse von < 5 cm der Fall.

Es zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Einfluss der Tumormasse auf das Auftreten jeglicher $UE \geq$ CTC-Grad 3 ($p = 0,0073$). Während 94,1 % der Studienteilnehmer mit einer Tumormasse von ≥ 5 cm und < 10 cm ein $UE \geq$ CTC-Grad 3 erlitten, war dies für 100,0 % der Studienteilnehmer mit einer Tumormasse von ≥ 10 cm und für 72,1 % der Studienteilnehmer mit einer Tumormasse von < 5 cm der Fall.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss der blastoiden Form in der Krankheitsgeschichte auf das Auftreten jegliches SUE ($p = 0,0485$). Während 41,2 % der Studienteilnehmer mit blastoider Form in der Krankheitsgeschichte ein SUE erlitten, war dies für 67,0 % der Studienteilnehmer ohne blastoider Form in der Krankheitsgeschichte der Fall.

Refraktäre Erkrankung

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens jeglicher $UE \geq$ CTC-Grad 3 ($p = 0,0121$) nach refraktärer Erkrankung. Während 92,0 % der Studienteilnehmer mit refraktärer Erkrankung ein $UE \geq$ CTC-Grad 3 erlitten, war dies für 72,1 % der Studienteilnehmer ohne refraktärer Erkrankung der Fall.

Die Auswertung ergab weiterhin den Hinweis, für einen Einfluss auf das Auftreten jegliches SUE ($p = 0,1407$) und UE, die zum Tod führten ($p = 0,1729$).

Vorherige *High Intensity Therapy*

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss der vorherigen *High Intensity Therapy* auf das Auftreten von UE, die zum Tod führten ($p = 0,0326$). Während 5,1 % der Studienteilnehmer mit vorheriger *High Intensity Therapy* ein UE erlitten, welches zum Tod führte, war dies für 22,2 % der Studienteilnehmer ohne vorherige *High Intensity Therapy* der Fall.

Die Auswertung ergab weiterhin den Hinweis, für einen Einfluss auf das Auftreten jegliches SUE ($p = 0,0795$) und UE, die zum Therapieabbruch führten ($p = 0,0502$).

Vorherige Lenalidomid-Therapie

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss der vorherigen Lenalidomid-Therapie auf das Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten ($p = 0,0072$). Während 25,9 % der Studienteilnehmer mit vorheriger Lenalidomid-Therapie ein UE erlitten, welches zum Therapieabbruch führte, war dies für 6,0 % der Studienteilnehmer ohne vorherige Lenalidomid-Therapie der Fall.

Region

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss der Region auf das Auftreten von UE, die zum Tod führten ($p = 0,0027$). Während 33,3 % der Studienteilnehmer aus den USA ein UE erlitten, welches zum Tod führte, war dies für 9,0 % der Studienteilnehmer aus Europa der Fall.

MCL 2001

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechrate*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Progressionsfreies Überleben*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, *Baseline MIPI*, *ECOG Performance*-Status, Extranodal zur *Baseline*, Vorherige Lenalidomid-Therapie, Region, blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, Tumormasse (*Bulky Disease*) und nach Erkrankungsstadium dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind Tabelle 4-124, Tabelle 4-126 und Tabelle 4-130 aufgeführt.

Des Weiteren sind in Tabelle 4-125, Tabelle 4-127, Tabelle 4-128, Tabelle 4-129 und Tabelle 4-131 die detaillierten Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$ dargestellt.

Da es sich in der vorliegenden MCL 2001 Studie um eine einarmige Studie handelt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist es nicht möglich, eventuelle Effektmodifikatoren nachzuweisen. Es kann lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hat. Darüber, ob der beobachtete Effekt aufgrund der Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer anderen Intervention gleichbleibend wäre, kann keine Aussage getroffen werden.

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 Subgruppentests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Resultate sind zudem die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

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

Morbidität

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben

Subgruppe	Endpunkt	Gesamtüberleben		Gesamtansprechrate		Ansprechdauer		Zeit bis zum besten Ansprechen		Zeit bis zum initialen Ansprechen		Progressionsfreies Überleben	
		Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)		0,1510	1,0000	1,0000	0,5914	0,7959	0,1188	0,1237	0,4884	0,3324	0,6257	0,5465	
Geschlecht (m, w)		0,4754	1,0000	1,0000	0,2783	0,6001	0,6776	0,3038	0,0612	0,1587	0,7879	0,7809	
Ethnizität (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)		0,0213	0,0996	0,2219	0,7020	0,3210	0,3377	0,0669	0,8758	0,4358	0,0900	0,1041	
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)		0,9271	0,4324	0,4234	0,4879	0,2827	0,5396	0,9927	0,4339	0,4268	0,0353	0,1202	
Baseline MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. geringes Risiko [4-5] vs. geringes Risiko [6-11] vs. unbekannt)		0,0161	0,1078	0,0469	0,1484	0,0907	0,9114	0,8925	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0154	0,0068	
ECOG PS (≥ 1 vs. 0)		0,0161	0,0645	0,0017	0,1729	0,5719	0,0640	0,6242	0,7416	0,1379	0,0026	0,0034	
Extranodal zur Baseline (ja vs. nein)		0,9270	1,0000	0,8389	0,3388	0,1706	0,0005	0,0068	0,9332	0,7901	0,2163	0,3333	
Vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)		0,2756	0,3110	0,2872	0,5061	0,3515	0,6066	0,3997	0,0302	0,0624	0,5952	0,6246	
Region (USA vs. Europa)		0,0389	0,1342	0,1225	0,8782	0,7403	0,1476	0,3944	0,5933	0,3592	0,1354	0,0724	
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)		0,1000	0,0181	0,0065	0,9078	0,1708	0,6087	0,9145	0,7165	0,1448	0,0324	0,0068	

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

Subgruppe	Endpunkt	Gesamt-überleben		Gesamt-ansprechrates		Ansprech-dauer		Zeit bis zum besten Ansprechen		Zeit bis zum initialen Ansprechen		Progressionsfreies Überleben	
	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt	IRC	Prüf-arzt
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (größter Durchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,0163	0,4303	1,0000	0,0599	0,0947	0,4729	0,2594	0,0878	0,1509	0,0025	0,0440		
Erkrankungsstadium (I-III vs. IV)	0,7581	0,6390	0,6351	0,9643	0,6571	0,6469	0,4667	0,2220	0,9621	0,6203	0,6095		

Erkrankungsstadium

Keine der Analysen zeigte einen Hinweis oder einen signifikanten Unterschied, dass die Subgruppe Erkrankungsstadium Einfluss auf die Wirksamkeitsendpunkte haben könnte (Tabelle 4-124).

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,2$; Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen und progressionsfreies Überleben

Studie MCL2001	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Gesamtüberleben			
Alter			
< 65 Jahre	13/45 (29)	n. b. (n. b.; n. b.)	0,1510
≥ 65 Jahre	31/75 (41)	18,492 (12,361; n. b.)	
Ethnizität			
nicht kaukasisch	5/7 (71)	3,377 (2,098; n. b.)	0,0213
kaukasisch	39/113 (35)	n. b. (18,492; n. b.)	
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	5/28 (18)	n. b. (n. b.; n. b.)	0,0161
geringes Risiko [4-5]	22/57 (39)	18,492 (13,803; n. b.)	
geringes Risiko [6-11]	16/33 (48)	9,705 (3,377; n. b.)	
unbekannt	1/2 (50)	n. b. (5,246; n. b.)	
ECOG PS			
0	10/42 (24)	n. b. (n. b.; n. b.)	0,0161
≥ 1	34/78 (44)	18,492 (10,459; n. b.)	
Region			
USA	26/83 (31)	n. b. (18,492; n. b.)	0,0389
Europa	18/37 (49)	12,951 (4,885; n. b.)	
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte			
ja	7/11 (64)	12,721 (3,148; n. b.)	0,1000
nein	37/109 (34)	n. b. (18,492; n. b.)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)			
≥ 5cm	2963 (46)	14,951 (9,279; n. b.)	0,0163
< 5cm	15/57 (26)	n. b. (18,492; n. b.)	
Gesamtansprechen (IRC)			
Ethnizität			
nicht kaukasisch	2/7 (29)		0,0996
kaukasisch	67/103 (65)		

Studie MCL2001	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	19/25 (76)		0,1078
geringes Risiko [4-5]	36/55 (65)		
geringes Risiko [6-11]	13/28 (46)		
unbekannt	1/2 (50)		
ECOG PS			
0	30/40 (75)		0,0645
≥ 1	39/70 (56)		
Region			
USA	52/77 (68)		0,1342
Europa	17/33 (52)		
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte			
ja	3/11 (27)		0,0181
nein	66/99 (67)		
Gesamtansprechen (Prüfarzt)			
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	21/25 (84)		0,0469
geringes Risiko [4-5]	37/55 (67)		
geringes Risiko [6-11]	14/28 (50)		
unbekannt	1/2 (50)		
ECOG PS			
0	34/40 (85)		0,0017
≥ 1	39/70 (56)		
Region			
USA	55/77 (71)		0,1225
Europa	18/33 (55)		
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte			
ja	3/11 (27)		0,0065
nein	70/99 (71)		
Ansprechdauer (IRC)			
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	3/28 (11)	n. b. (n. b.; n. b.)	0,1484
geringes Risiko [4-5]	17/57 (30)	12,426 (9,672; 14,885)	
geringes Risiko [6-11]	3/33 (9)	n. b. (2,033; n. b.)	
unbekannt	0/2 (0)	n. b. (n. b.; n. b.)	

Studie MCL2001	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
ECOG PS			
0	7/42 (17)	12,918 (10,852; 14,8854)	0,1729
≥1	16/78 (21)	n. b. (12,426; n. b.)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)			
≥ 5cm	16/63 (25)	12,918 (9,672; 14,885)	0,0599
< 5cm	7/57 (12)	n. b. (12,328; n. b.)	
Ansprechdauer (Prüfarzt)			
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	5/28 (18)	n. b. (n. b.; n. b.)	0,0907
geringes Risiko [4-5]	20/57 (35)	11,869 (6,230; 14,885)	
geringes Risiko [6-11]	5/33 (15)	n. b. (4,164; n. b.)	
unbekannt	0/2 (0)	n. b. (n. b.; n. b.)	
Extranodal zur <i>Baseline</i>			
ja	21/72 (29)	12,918 (8,295; 14,885)	0,1706
nein	9/48 (19)	n. b. (10,820; n. b.)	
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte			
ja	2/11 (18)	4,197 (4,197; n. b.)	0,1708
nein	28/109 (26)	14,885 (11,869; n. b.)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)			
≥ 5cm	19/63 (30)	12,918 (6,230; 14,885)	0,0947
< 5cm	11/57 (19)	n. b. (10,820; n. b.)	
Zeit bis zum Ansprechen			
Zeit bis zum besten Ansprechen (IRC)			
Alter			
< 65 Jahre	27/45 (60)	2,197 (2,098; 6,197)	0,1188
≥ 65 Jahre	42/75 (56)	2,098 (2,066; 2,131)	
ECOG PS			
0	30/42 (71)	2,295 (2,066; 6,197)	0,0640
≥1	39/78 (50)	2,098 (2,066; 2,197)	
Extranodal zur <i>Baseline</i>			
ja	42/72 (58)	2,098 (2,066; 2,131)	0,0005
nein	27/48 (56)	4,852 (2,098; 6,230)	
Region			
USA	52/83 (63)	2,131 (2,098; 4,098)	0,1476
Europa	17/37 (46)	2,098 (2,066; 2,426)	

Studie MCL2001	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Zeit bis zum Ansprechen			
Zeit bis zum besten Ansprechen (Prüfarzt)			
Alter			
< 65 Jahre	30/45 (67)	2,115 (2,066; 6,131)	0,1237
≥ 65 Jahre	47/75 (63)	2,098 (2,066; 2,131)	
Ethnizität			
nicht kaukasisch	3/7 (43)	1,967 (1,934; 2,164)	0,0669
Kaukasisch	74/113 (65)	2,098 (2,098; 2,131)	
Extranodal zur Baseline			
Ja	46/72 (64)	2,098 (2,066; 2,098)	0,0068
nein	31/48 (65)	2,164 (2,098; 6,197)	
Zeit bis zum Ansprechen			
Zeit bis zum initialen Ansprechen (IRC)			
Geschlecht			
männlich	59/104 (57)	2,098 (2,066; 2,098)	0,0612
weiblich	10/16 (63)	2,033 (1,410; 2,066)	
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	19/28 (68)	2,098 (2,066; 2,131)	< 0,0001
geringes Risiko [4-5]	36/57 (63)	2,066 (2,033; 2,098)	
geringes Risiko [6-11]	13/33 (39)	2,098 (2,033; 2,557)	
unbekannt	1/2 (50)	1,410 (n. b.; n. b.)	
Vorherige Lenalidomid-Therapie			
ja	14/23 (61)	2,098 (2,066; 2,197)	0,0302
nein	55/97 (57)	2,066 (2,066; 2,098)	
Tumormasse (Bulky Disease)			
≥ 5cm	24/63 (54)	2,066 (2,033; 2,098)	0,0878
< 5cm	35/57 (61)	2,098 (2,066; 2,098)	
Zeit bis zum Ansprechen			
Zeit bis zum initialen Ansprechen (Prüfarzt)			
Geschlecht			
männlich	67/104 (64)	2,098 (2,066; 2,098)	0,1587
weiblich	10/16 (63)	2,033 (1,410; 2,066)	

Studie MCL2001	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	24/28 (86)	2,098 (2,066; 2,098)	< 0,0001
geringes Risiko [4-5]	37/57 (65)	2,066 (2,066; 2,098)	
geringes Risiko [6-11]	15/33 (45)	2,033 (1,869; 2,098)	
unbekannt	1/2 (50)	1,410 (n. b.; n. b.)	
ECOG PS			
0	36/42 (86)	2,082 (2,033; 2,098)	0,1379
≥1	41/78 (53)	2,066 (2,033; 2,098)	
Vorherige Lenalidomid-Therapie			
ja	15/23 (65)	2,098 (2,066; 2,131)	0,0624
nein	62/97 (64)	2,066 (2,066; 2,098)	
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte			
ja	3/11 (27)	2,131 (2,131; 6,131)	0,1448
nein	74/109 (68)	2,066 (2,033; 2,098)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)			
≥ 5cm	38/63 (60)	2,066 (2,033; 2,098)	0,1509
< 5cm	39/57 (68)	2,098 (2,066; 2,098)	
Progressionsfreies Überleben (IRC)			
Ethnizität			
nicht kaukasisch	6/7 (86)	2,492 (1,377; 13,770)	0,0900
kaukasisch	62/113 (55)	11,738 (6,197; 16,754)	
Anzahl an Vortherapien			
< 3	32/63 (51)	13,770 (8,164; n. b.)	0,0353
≥ 3	36/57 (63)	4,164 (3,410; 11,803)	
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	9/28 (32)	n. b. (8,262; n. b.)	0,0154
geringes Risiko [4-5]	37/57 (65)	10,459 (4,328; 14,426)	
geringes Risiko [6-11]	21/33 (64)	3,639 (2,098; 8,164)	
unbekannt	1/2 (50)	n. b. (8,164; n. b.)	
ECOG PS			
0	16/42 (38)	n. b. (8,164; n. b.)	0,0026
≥1	52/78 (67)	4,230 (3,443; 12,361)	
Region			
USA	45/83 (54)	11,738 (6,197; 16,574)	0,1354
Europa	23/37 (62)	5,279 (2,098; 13,770)	

Studie MCL2001	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte			
ja	9/11 (82)	5,279 (2,098; 13,770)	0,0324
nein	59/109 (54)	11,738 (6,197; 16,754)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)			
≥ 5cm	44/63 (70)	4,164 (3,410; 12,361)	0,0025
< 5cm	24/57 (42)	18,492 (8,262; n. b.)	
Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)			
Ethnizität			
nicht kaukasisch	6/7 (86)	2,492 (1,377; 13,770)	0,1041
kaukasisch	65/113 (58)	10,295 (6,262; 14,426)	
Anzahl an Vortherapien			
< 3	34/63 (54)	12,852 (6,295, n. b.)	0,1202
≥ 3	37/57 (65)	6,262 (3,639; 11,967)	
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	9/28 (32)	n. b. (12,393; n. b.)	0,0068
geringes Risiko [4-5]	40/57 (70)	8,295 (4,230; 12,426)	
geringes Risiko [6-11]	21/33 (64)	4,361 (2,066; 11,967)	
unbekannt	1/2 (50)	n. b. (4,164; n. b.)	
ECOG PS			
0	18/42 (43)	n. b. (7,148; n. b.)	0,0034
≥1	53/78 (68)	6,295 (3,443; 10,361)	
Region			
USA	46/83 (55)	11,738 (7,082; 16,754)	0,0724
Europa	25/37 (68)	5,295 (2,492; 12,426)	
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte			
ja	10/11 (91)	3,508 (0,787; 10,295)	0,0068
nein	69/109 (56)	10,361 (6,262; 14,951)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)			
≥ 5cm	42/63 (67)	6,197 (3,443; 11,967)	0,0440
< 5cm	29/57 (51)	12,426 (6,852; n. b.)	
a: Bei "Zeit-bis-zu-einem-Ereignis" Analysen wurde der log-rank Test verwendet, p-Werte für kategoriale Variablen wurden mittels eines Pearson Chi-Quadrat-Tests berechnet			

Alter

Die Subgruppenanalysen ergaben für die Endpunkte Gesamtüberleben ($p = 0,1510$) und Zeit bis zum besten Ansprechen (IRC: $p = 0,1188$; Prüfarzt: $p = 0,1237$) jeweils einen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Altersgruppen.

Geschlecht

Die Subgruppenanalysen ergaben für die Endpunkte Zeit bis zum initialen Ansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0612$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,1587$) Hinweise auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Ethnizität

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben nach Ethnizität festgestellt werden ($p = 0,0213$).

Die Subgruppenanalysen ergaben für die Endpunkte Gesamtansprechen (IRC: $p = 0,0996$), Zeit bis zum besten Ansprechen (Prüfarzt: $p = 0,0669$) und progressionsfreies Überleben Ansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0900$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,1041$) Hinweise auf Unterschiede bezüglich der Ethnizität

Anzahl an Vortherapien

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben (IRC: $p = 0,0353$) nach der Anzahl der Vortherapien festgestellt werden.

Die Subgruppenanalyse ergab für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (Prüfarzt: $p = 0,1202$) einen Hinweis, dass die Anzahl an Vortherapien einen Einfluss haben kann.

Baseline MIPI

Es konnten statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte Gesamtüberleben ($p = 0,0161$), Gesamtansprechen (Prüfarzt $p = 0,0469$), Zeit bis zum initialen Ansprechen für die Auswertung nach IRC ($p < 0,0001$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p < 0,0001$), progressionsfreies Überleben für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0154$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0068$) nach dem *Baseline* MIPI festgestellt werden.

Die Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,1078$) und Ansprechdauer für die Auswertung nach IRC ($p = 0,1484$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0907$) zeigten Hinweise auf Unterschiede bezüglich verschiedener Risikogruppen der *Baseline* MIPI.

ECOG PS

Es konnten ein statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,0161$), Gesamtansprechen für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0017$) und progressionsfreies Überleben für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0026$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0034$) nach ECOG PS festgestellt werden .

Die Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0645$), Ansprechdauer für die Auswertung nach IRC ($p = 0,1729$), Zeit bis zum besten Ansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0640$) und Zeit bis zum initialen Ansprechen für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,1379$) zeigten Hinweise auf Unterschiede bezüglich der Subgruppe ECOG PS.

Extranodal zur *Baseline*

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Zeit bis zum besten Ansprechen sowohl für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0005$) als auch für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0068$) nach Extranodal zur *Baseline* festgestellt werden.

Des Weiteren ergab die Subgruppenanalyse den Hinweis, dass Extranodal zur *Baseline* einen Einfluss auf die Ansprechdauer für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,1706$) haben könnte.

Vorherige Lenalidomid-Therapie

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Zeit bis zum initialen Ansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0302$) nach vorheriger Therapie mit Lenalidomid-Therapie festgestellt werden.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum initialen Ansprechen für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0624$) zeigte einen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich vorheriger Therapie mit Lenalidomid.

Region

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,0389$) nach Region festgestellt werden.

Die Subgruppenanalysen ergaben den Hinweis, dass die Region einen Einfluss auf das Gesamtansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,1342$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,1225$), die Zeit bis zum besten Ansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,1476$), das progressionsfreie Überleben für die Auswertung nach IRC ($p = 0,1354$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0724$) haben könnte.

Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte

Es konnten statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0181$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0065$) und im progressionsfreien Überleben für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0324$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0068$) nach blastoide Form in der Krankheitsgeschichte festgestellt werden.

Die Subgruppenanalysen ergaben den Hinweis, dass die blastoide Form in der Krankheitsgeschichte einen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,1000$), die Ansprechdauer für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,1708$) und die Zeit bis zum initialen Ansprechen für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,1448$) haben könnte.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Es konnten statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben ($p = 0,0163$) und im progressionsfreiem Überleben für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0025$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0440$) nach Tumormasse (*Bulky Disease*) festgestellt.

Die Subgruppenanalysen ergaben Hinweise, dass Tumormasse (*Bulky Disease*) einen Einfluss auf die Endpunkte Ansprechdauer für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0599$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,0947$), die Zeit bis zum initialen Ansprechen für die Auswertung nach IRC ($p = 0,0878$) und für die Auswertung durch den Prüfarzt ($p = 0,1509$) haben könnte.

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

Lebensqualität

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Endpunkte: FACT-Lym und EQ-5D-5L

Subgruppe \ Endpunkt	FACT-Lym					EQ-5D-5L
	Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala	Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala	Lymphom Subskala	FACIT-Fatigue	VAS	Utility Score
Alte (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,9485	0,2843	0,7068	0,6866	0,6626	0,9674
Geschlecht (m, w)	0,3564	0,9916	0,1793	0,0301	0,5610	0,0947
Ethnizität (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)	0,1237	0,1189	0,0582	0,1926	0,1323	0,3378
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,1227	0,8854	0,6362	0,9273	0,5184	0,4644
Baseline MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. geringes Risiko [4-5] vs. geringes Risiko [6-11] vs. unbekannt)	0,0178	0,0672	0,0838	0,4616	0,3349	0,0838
ECOG PS (≥ 1 vs. 0)	0,0085	0,2115	0,6265	0,8585	0,4480	0,0502
Extranodal zur Baseline (ja vs. nein)	0,0083	0,6373	0,0429	0,0028	0,0012	0,0508
Vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)	0,4287	0,2463	0,8728	0,6125	0,8109	0,3131
Region (USA vs. Europa)	0,0055	0,0997	0,5138	0,7990	0,4975	0,1707
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	0,9276	0,4125	0,9448	0,8680	0,6014	0,8991

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

Subgruppe	Endpunkt	FACT-Lym				EQ-5D-5L	
		Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala	Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala	Lymphom Subskala	FACIT-Fatigue	VAS	Utility Score
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (größter Durchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)		0,2373	0,6196	0,8949	0,9889	0,5250	0,1261
Erkrankungsstadium (I-III vs. IV)		0,0671	0,4515	0,7167	0,7825	0,9338	0,9692

Keine der Analysen zeigte einen Hinweis oder einen signifikanten Unterschied, dass die Subgruppe Alter, vorherige Lenalidomid-Therapie und blastoide Form in der Krankheitsgeschichte einen Einfluss auf die Wirksamkeitsendpunkte haben könnte (Tabelle 4-126).

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$; Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung: Ergebnisse der FACT-Lym-Subskala

Studie MCL2001	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala			
Ethnizität			
kaukasisch	5/7 (71)	1,410 (0,721; n. b.)	0,1237
nicht kaukasisch	62/113 (55)	2,131 (1,410; 3,574)	
Anzahl an Vortherapien			
< 3	32/63 (51)	3,574 (1,410; n. b.)	0,1227
≥ 3	35/57 (61)	2,033 (1,377; 2,787)	
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	13/28 (46)	6,230 (1,410; n. b.)	0,0178
geringes Risiko [4-5]	29/57 (51)	2,820 (1,377; n. b.)	
geringes Risiko [6-11]	23/33 (70)	1,410 (0,754; 1,410)	
unbekannt	2/2 (100)	2,098 (n. b.; n. b.)	
ECOG PS			
≥ 1	47/78 (60)	1,410 (1,377; 2,131)	0,0085
0	20/42 (48)	6,230 (2,098; n. b.)	
Extranodal zur Baseline			
ja	46/72 (64)	1,410 (1,279; 2,098)	0,0083
nein	21/48 (44)	6,230 (2,098; n. b.)	
Region			
USA	42/83 (51)	3,016 (1,410; n. b.)	0,0055
Europa	25/37 (68)	1,410 (1,279; n. b.)	
Erkrankungsstadium			
I-III	11/27 (41)	n. b. (1,410; 2,820)	0,0671
IV	56/93 (60)	2,098 (1,410; 3,016)	
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala			
Ethnizität			
kaukasisch	6/7 (86)	2,787 (0,721; 11,770)	0,1189
nicht kaukasisch	61/113 (54)	9,672 (4,623; 14,951)	

Studie MCL2001	n/N (%)	Median (95 %-KI)	p-Wert ^a
Baseline MIPI			
geringes Risiko [0-3]	10/28 (36)	n. b. (6,754; n. b.)	0,0672
geringes Risiko [4-5]	36/57 (63)	7,410 (4,197; 12,951)	
geringes Risiko [6-11]	20/33 (61)	3,475 (2,033; 11,770)	
unbekannt	1/2 (50)	n. b. (1,410; n. b.)	
Region			
USA	43/83 (52)	10,459 (5,541; n. b.)	0,0997
Europa	24/37 (65)	3,705 (2,033; 11,770)	
a: Gruppenvergleiche erfolgten mit dem log-rank Test			

Ethnizität

Die Subgruppenanalysen ergaben für die Endpunkte FACT-Lym Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Skala ($p = 0,1237$) sowie FACT-Lym Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala ($p = 0,1189$) Hinweise auf Unterschiede bezüglich der Ethnizität.

Anzahl an Vortherapien

Die Subgruppenanalyse ergab für den Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala einen Hinweis auf Unterschiede bezüglich der Anzahl an Vortherapien ($p = 0,1227$).

Baseline MIPI

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala nach dem *Baseline* MIPI festgestellt werden ($p = 0,0178$).

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala ($p = 0,0672$) zeigte einen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich verschiedenen Risikogruppen der *Baseline* MIPI.

ECOG PS

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala nach ECOG PS festgestellt werden ($p = 0,0085$).

Extranodal zur Baseline

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala nach extranodal zur *Baseline* festgestellt werden ($p = 0,0083$).

Region

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala ($p = 0,0055$) nach Region festgestellt werden.

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass die Region einen Einfluss auf das FACT-Lym Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala ($p = 0,0997$) haben könnte.

Erkrankungsstadium

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass das Erkrankungsstadium einen Einfluss auf den Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur Verbesserung ≥ 5 Punkte in der Lymphom Subskala haben könnte ($p = 0,0671$).

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$; Endpunkt Lymphom Subskala und des FACIT-Fatigue des FACT-Lym

Studie MCL2001	<i>Baseline</i>	<i>Zyklus 9</i>	<i>Veränderung zur Baseline</i>	<i>MMRM</i>	p-Wert ^a
	N, Mittelwert (Standardfehler)	N, Mittelwert (Standardfehler)	N, Mittlere Differenz (Standardfehler)	Mittlere Differenz (95 %-KI)	
Lymphom Subskala					
Geschlecht					
männlich	60; 46,95 (7,95)	63; (51,01 (7,62)	60; 3,96 (8,09)	-3,79 (-5,97; -1,61)	0,1793
weiblich	8; 40,89 (12,00)	9; 48,06 (9,19)	8; 6,11 (6,34)	-5,82 (-12,85; 1,21)	
Ethnizität					
kaukasisch	66; 46,15 (8,76)	70; 50,88 (7,52)	66; 4,53 (7,47)	-4,41 (-6,56; -2,26)	0,0582
nicht kaukasisch	2; 49,00 (0,00)	2; 42,50 (17,68)	2; -6,50 (17,68)	8,43 (-4,21; 21,08)	

Studie MCL2001	<i>Baseline</i>	<i>Zyklus 9</i>	<i>Veränderung zur Baseline</i>	<i>MMRM</i>	p-Wert ^a
	N, Mittelwert (Standardfehler)	N, Mittelwert (Standardfehler)	N, Mittlere Differenz (Standardfehler)	Mittlere Differenz (95 %-KI)	
Baseline MIPI					
geringes Risiko [0-3]	22; 49,45 (8,08)	23; 52,46 (5,93)	22; 3,23 (7,15)	-3,72 (-7,10; -0,33)	0,838
geringes Risiko [4-5]	30; 44,24 (9,42)	33; 49,61 (9,06)	30; 4,72 (8,38)	-3,45 (-6,55; -0,36)	
geringes Risiko [6-11]	15; 45,73 (7,04)	15; 50,68 (7,41)	15; 4,95 (8,47)	-5,50 (-9,95; -1,05)	
unbekannt	1; 43	1; 42,50	1; -0,50	-0,15 (-18,76; 18,47)	
Extranodal zur Baseline					
ja	40; 44,40 (8,51)	42; 50,67 (7,23)	40; 6,13 (8,64)	-6,18 (-9,01; -3,36)	0,0429
nein	28; 48,85 (8,27)	30; 50,61 (8,72)	28; 1,46 (5,78)	-0,65 (-3,75; 2,46)	
FACIT-Fatigue					
Geschlecht					
männlich	60; 132,05 (19,82)	63; 140,31 (19,97)	60; 7,96 (19,48)	-7,29 (-12,90; -1,68)	0,301
weiblich	8; 120,89 (28,63)	9; 133,36 (26,43)	8; 9,08 (10,05)	-9,20 (-23,75; 5,36)	
Ethnizität					
kaukasisch	66; 130,59 (21,39)	70; 139,88 (20,47)	66; 8,68 (17,88)	-8,52 (-13,87; -3,17)	0,1926
nicht kaukasisch	2; 135,50 (3,54)	2; 124,08 (35,94)	2; -11,42 (39,48)	19,61 (-12,53; 51,76)	
Extranodal zur Baseline					
ja	40; 127,31 (21,18)	42; 139,14 (19,39)	40; 11,31 (19,85)	-11,88 (-18,93; -4,84)	0,0028
nein	28; 135,63 (20,34)	30; 139,88 (22,95)	28; 3,50 (15,80)	-0,65 (-8,46; 7,16)	
a: <i>Mixed Effects Repeated Measures</i> Methode					

Geschlecht

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für FACT-Lym FACIT Fatigue nach Geschlecht festgestellt werden ($p = 0,0301$).

Die Subgruppenanalyse ergab für den Endpunkt FACT-Lym Lymphom Subskala ($p = 0,1793$) den Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ethnizität

Die Subgruppenanalysen ergaben für die Endpunkte FACT-Lym Lymphom-Subskala ($p = 0,0582$) und FACT-Lym FACIT-Fatigue ($p = 0,1926$) Hinweise auf Unterschiede bezüglich der Ethnizität.

Baseline MIPI

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt FACT-Lym Lymphom Subskala ($p = 0,0838$) zeigte den Hinweis auf einen Unterschied bezüglich verschiedenen Risikogruppen der *Baseline* MIPI.

Extranodal zur *Baseline*

Es konnten statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte FACT-Lym Lymphom Subskala ($p = 0,0429$) und FACT-Lym FACIT Fatigue ($p = 0,0028$) nach extranodal zur *Baseline* festgestellt werden.

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,2$; Endpunkt EQ-5D-5L

Studie MCL2001	<i>Baseline</i>	<i>Zyklus 9</i>	<i>Veränderung zur Baseline</i>	<i>MMRM</i>	p-Wert ^a
	N, Mittelwert (Standardfehler)	N, Mittelwert (Standardfehler)	N, Mittlere Differenz (Standardfehler)	Mittlere Differenz (95 %-KI)	
VAS					
Ethnizität					
kaukasisch	66; 72,27 (20,36)	70; 81,56 (15,36)	66; 9,04 (16,54)	-9,69 (-14,44; -4,94)	0,1323
nicht kaukasisch	2; 70,00 (0,00)	2; 75,00 (0,00)	2; 5,00 (0,00)	-8,47 (-33,30; 16,36)	
Extranodal zur Baseline					
ja	40; 66,88 (21,05)	42; 78,98 (14,74)	40; 12,03 (18,51)	-13,23 (-19,42; -7,03)	0,0012
nein	28; 79,82 (15,98)	30; 84,75 (15,41)	28; 4,48 (11,39)	-3,90 (-10,62; 2,81)	
Utility Score					
Geschlecht					
männlich	60; 0,77 (0,21)	63; 0,81 (0,17)	60; 0,04 (0,18)	-0,06 (-0,13; -0,00)	0,0947
weiblich	8; 0,71 (0,18)	9; 0,80 (0,12)	8; 0,07 (0,08)	-0,13 (-0,27; 0,02)	
Baseline MIPI					
geringes Risiko [0-3]	22; 0,82 (0,21)	23; 0,84 (0,17)	22; 0,02 (0,18)	-0,06 (-0,17; 0,04)	0,0838
geringes Risiko [4-5]	30; 0,76 (0,17)	33; 0,81 (0,18)	30; 0,04 (0,12)	-0,05 (-0,14; 0,03)	
geringes Risiko [6-11]	15; 0,69 (0,25)	15; 0,79 (0,15)	15; 0,10 (0,25)	-0,10 (-0,23; 0,02)	
unbekannt	1; 0,69	1; 0,69	1; 0,00	-0,07 (-0,64; 0,49)	
ECOG PS					
≥ 1	40; 0,73 (0,21)	40; 0,78 (0,18)	40; 0,05 (0,20)	-0,07 (-0,15; 0,01)	0,0502
0	28; 0,80 (0,19)	32; 0,84 (0,14)	28; 0,04 (0,13)	-0,05 (-0,14; 0,03)	
Extranodal zur Baseline					
ja	40; 0,74 (0,22)	42; 0,81 (0,17)	40; 0,07 (0,19)	-0,11 (-0,19; -0,04)	0,0508
nein	28; 0,79 (0,18)	30; 0,81 (0,16)	28; 0,01 (0,15)	-0,01 (-0,09; 0,08)	

Studie MCL2001	<i>Baseline</i>	<i>Zyklus 9</i>	<i>Veränderung zur Baseline</i>	<i>MMRM</i>	p-Wert ^a
	N, Mittelwert (Standardfehler)	N, Mittelwert (Standardfehler)	N, Mittlere Differenz (Standardfehler)	Mittlere Differenz (95 %-KI)	
Region					
USA	50; 0,80 (0,19)	54; 0,82 (0,16)	50; 0,01 (0,16)	-0,03 (-0,10; 0,03)	0,1707
Europa	18; 0,65 (0,20)	18; 0,78 (0,17)	18; 0,13 (0,18)	-0,16 (-0,28; -0,03)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)					
< 5 cm	39; 0,76 (0,21)	39; 0,80 (0,17)	39; 0,04 (0,16)	-0,03 (-0,10; 0,05)	0,1261
≥ 5 cm	29; 0,76 (0,20)	33; 0,82 (0,16)	29; 0,06 (0,19)	-0,11 (-0,20; -0,02)	
a: <i>Mixed Effects Repeated Measures</i> Methode					

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse ergab für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,0947$) den Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ethnizität

Die Subgruppenanalysen ergab für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,1323$) den Hinweis auf einen Unterschied bezüglich der Ethnizität.

Baseline MIPI

Die Subgruppenanalyse ergab für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,0838$) den Hinweis auf einen Unterschied bezüglich verschiedenen Risikogruppen der *Baseline* MIPI.

ECOG PS

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* zeigte den Hinweis auf einen Unterschied bezüglich der Subgruppe ECOG PS ($p = 0,0502$).

Extranodal zur *Baseline*

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS ($p = 0,0012$) nach extranodal zur *Baseline* festgestellt werden.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* zeigte einen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich der Subgruppe extranodal zur *Baseline* ($p = 0,0508$).

Region

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass die Region einen Einfluss auf EQ-5D-5L *Utility Score* ($p = 0,1707$) haben könnte.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass Tumormasse (*Bulky Disease*) einen Einfluss auf den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* haben könnte ($p = 0,1261$).

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

Nebenwirkungen

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppentests (p-Werte) der Nebenwirkungen

Subgruppe \ Endpunkt	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)	0,3622	0,0002	0,0840	0,0778	0,0027
Geschlecht (m, w)	0,1314	0,1792	0,7296	0,6901	0,7662
Ethnizität (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)	1,0000	0,2684	1,0000	0,5903	1,0000
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	1,0000	0,5836	0,8120	0,5715	0,0669
Baseline MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. geringes Risiko [4-5] vs. geringes Risiko [6-11] vs. unbekannt)	1,0000	0,5518	0,3058	0,0721	0,4505
ECOG PS (≥ 1 vs. 0)	0,6563	0,3429	0,0433	0,0021	0,5297
Extranodal zur Baseline (ja vs. nein)	1,0000	0,7097	0,2105	0,7806	0,6799
Vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)	0,5818	0,4914	0,2135	0,4674	0,6082
Region (USA vs. Europa)	0,0311	0,8439	0,1836	0,1253	0,8252
Blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	1,0000	1,0000	0,3903	0,3583	1,0000

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

Subgruppe	Endpunkt	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE \geq CTC-Grad 3
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) (größter Durchmesser < 5 cm vs. \geq 5 cm)		1,0000	0,1493	0,3268	0,0475	0,5433
Erkrankungsstadium (I-III vs. IV)		0,0746	0,1912	0,5591	0,7336	0,0912

Keine der Analysen zeigte einen Hinweis oder einen signifikanten Unterschied, dass die Subgruppen Ethnizität, extranodal zur *Baseline* und vorherige Lenalidomid-Therapie Einfluss auf die Wirksamkeitsendpunkte haben könnte (Tabelle 4-130).

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,2$, Nebenwirkungen

Studie MCL2001	Prüfarzt	
	n/N (%)	p-Wert ^a
jegliches SUE		
Alter		
< 65 Jahre	12/45 (27)	0,002
≥ 65 Jahre	47/75 (63)	
Geschlecht		
männlich	54/104 (52)	0,1792
weiblich	5/16 (31)	
Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>)		
< 5 cm	24/57 (42)	0,1493
≥ 5 cm	35/63 (56)	
Erkrankungsstadium		
I-III	10/27 (37)	0,1912
IV	49/93 (53)	
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Alter		
< 65 Jahre	4/45 (9)	0,0840
≥ 65 Jahre	16/75 (21)	
ECOG PS		
≥ 1	17/78 (22)	0,0433
0	3/42 (7)	
Region		
USA	11/83 (13)	0,1836
Europa	9/37 (24)	
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3		
Alter		
< 65 Jahre	24/45 (56)	0,0027
≥ 65 Jahre	62/75 (83)	
Anzahl an Vortherapien		
< 3	41/63 (65)	0,0669
≥ 3	46/57 (81)	

Studie MCL2001	Prüfarzt	
	n/N (%)	p-Wert ^a
Erkrankungsstadium		
I-III	16/27 (59)	0,0912
IV	71/93 (76)	
a: p-Werte wurden mittels eines Pearson Chi-Quadrat-Tests berechnet		

Alter

Es konnten statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte jegliche SUE ($p = 0,0002$) sowie jegliche UE \geq CTC-Grad 3 ($p = 0,0027$) nach Alter festgestellt werden.

Die Subgruppenanalysen ergaben für die Endpunkte UE, die zum Therapieabbruch führten ($p = 0,0840$) und UE, die zum Tod führten ($p = 0,0778$) jeweils einen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Altersgruppen.

Geschlecht

Die Subgruppenanalysen ergaben für die Endpunkte jegliche UE ($p = 0,1314$) und jegliche SUE ($p = 0,1792$) jeweils einen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Altersgruppen.

Anzahl an Vortherapien

Die Subgruppenanalyse ergab für den Endpunkt jegliche UE \geq CTC-Grad 3 einen Hinweis, dass die Anzahl an Vortherapien einen Einfluss haben kann ($p = 0,0669$).

Baseline MIPI

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE, die zum Tod führten zeigte den Hinweis auf einen Unterschied bezüglich der verschiedenen Risikogruppen der *Baseline* MIPI ($p = 0,0721$).

ECOG PS

Es konnten statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte UE, die zum Therapieabbruch führten ($p = 0,0443$) und UE, die zum Tod führten ($p = 0,0021$) nach ECOG PS festgestellt werden.

Region

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt jegliche UE ($p = 0,0311$) nach Region festgestellt werden.

Die Subgruppenanalysen ergaben den Hinweis, dass die Region einen Einfluss auf die Endpunkte UE, die zum Therapieabbruch führten ($p = 0,1836$) und UE, die zum Tod führten ($p = 0,1253$) haben könnte.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt UE, die zum Tod führten nach Tumormasse (*Bulky Disease*) festgestellt werden ($p = 0,0475$).

Erkrankungsstadium

Die Subgruppenanalysen ergaben den Hinweis, dass das Erkrankungsstadium einen Einfluss auf die Endpunkte jegliche UE ($p = 0,0746$), jegliche SUE ($p = 0,1912$) sowie jegliche UE \geq CTC-Grad 3 ($p = 0,0912$) haben könnte.

Der Bewertung beider Studien liegt jeweils 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.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen wird auf Basis der Studien PCYC-1104-CA und MCL2001 bewertet. Die betrachteten Nutzendimensionen sind *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* mit ihren weitergehenden Operationalisierungen. Primärer Endpunkt beider Studien war die *Gesamtansprechrates*. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Progressionsfreies Überleben*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich bei beiden Studien jeweils um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie handelt.

Mortalität

PCYC-1104-CA

In der Gesamtpopulation (n = 111) der PCYC-1104-CA Studie verstarben über den Studienzeitraum 48,6 % (n = 54) der Studienteilnehmer. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,5 Monate (95 %-KI: 13,7 - n. e.). Die Überlebensrate betrug dabei nach 24 Monaten 47,3 % (95 %-KI: 37,1 - 56,8).

MCL2001

In der Studie MCL2001 waren zum Zeitpunkt der Analyse nur 44 Studienteilnehmer verstorben (36,7 %), so dass die mediane Zeit des Gesamtüberlebens nicht berechnet werden konnte (Gesamtpopulation: 95 %-KI: 18,53-n. e.). Die geschätzte Überlebensrate der Gesamtpopulation betrug nach 24 Monaten 56 % (95 %-KI: 0,43-0,67).

Morbidität

PCYC-1104-CA

Für PCYC-1104-CA weist ein Großteil der Studienteilnehmer bezogen auf den primären Endpunkt *Gesamtansprechen* eine komplette oder partielle Ansprechrate von 66,7 % auf. Diese Rate wurde durch ein *Independent Review Committee* bestätigt. Bezogen auf die Dauer des Ansprechens zeigte sich eine mediane Dauer von 17,5 Monaten in der Gesamtstudienpopulation. Unter den Studienteilnehmern welche auf eine Therapie angesprochen hatten (CR oder PR), lag die mediane Zeit bis zum initialen sowie besten Ansprechen bei 1,87 Monaten. In der Gesamtstudienpopulation wurde ein Progressionsfreies Überleben von im Median 13,0 Monaten berichtet.

MCL2001

Für MCL2001 weist die Studienpopulation bezogen auf den primären Endpunkt *Gesamtansprechrate* ein komplettes oder partielles Ansprechen von 62,7 % (95 %-KI: 53,7; 71,8) auf. Diese Auswertung wurde durch die Ergebnisse der IRC-Auswertung mit 66,4 % (95 %-KI: 57,5; 75,2) bestätigt. Für die *Responder* der Gesamtstudienpopulation ergaben die Auswertung der Prüferärzte eine mediane Ansprechdauer von 12,9 Monaten (95 %-KI: 11,9; n. e.) und die IRC-Auswertung eine mediane Ansprechdauer von 14,92 Monaten (95 %-KI: 12,35; n. e.). Die mediane Zeit bis zum initialen Ansprechen betrug 2,07 Monate und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen 2,14 Monate. In der Gesamtstudienpopulation wurde zudem ein medianes progressionsfreies Überleben gemäß Prüferarzt-Ergebnissen von 10,1 Monate (95 %-KI: 6,2; 13,8) und laut IRC-Auswertung von 10,48 Monate (95 %-KI: 4,37; 14,98) berichtet.

Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung des refraktären/rezidivierenden MCL ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Krebstherapie von zentraler Bedeutung.

PCYC-1104-CA

EORTC QLQ-C30

Über den Verlauf der PCYC-1104-CA Studie sind bei einzelnen Items und Messpunkten verbesserte Ergebnisse im Vergleich zur *Baseline* zu beobachten gewesen. Bei der Bewertung des emotionalen Befindens oder von finanziellen Schwierigkeiten war bis zum Studienende eine Verbesserung von 2,8 bzw. 11,1 Punkten festzustellen. Aus den vorhandenen Daten geht zusammenfassend hervor, dass weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Lebensqualität bzw. bei einzelnen Items der Lebensqualität zu beobachten ist.

MCL2001

FACT-Lym-Fragebogen

Für den FACT-Lym-Fragebogen wurden die Ergebnisse zu Zyklus 9 und Zyklus 85 dargestellt. Aufgrund der geringen Studienteilnehmeranzahl an Zyklus 85 wurden die Ergebnisse nicht näher beschrieben.

Für alle FACT-Lym Skalen lässt sich eine Verbesserung des Mittelwertes erkennen. Eine deutliche Verbesserung wird insbesondere an Zyklus 9 für die Lyphom-Subskala, den TOI Score und den FACT-Lym-deutlich. Eine Verbesserung der mit dem FACT-Lym gemessenen Lebensqualität wird für die lymphomspezifische Subskala bei 55,8 % der Patienten ersichtlich. Während der mediane Zeitraum bis zur Verschlechterung 9,3 Monate betrug, betrug die mediane Zeit bis zu einer Verbesserung 2,1 Monate.

EQ-5D-5L

Auch für den EQ-5D-5L wurden die Daten zu Zyklus 9 und Zyklus 85 dargestellt. Die nähere Beschreibung der Ergebnisse an Zyklus 85 blieb aufgrund der geringen Studienteilnehmeranzahl jedoch aus. Eine Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* wurde bei dem EQ-5D-5L für die visuelle Analogskala zu Zyklus 9 ersichtlich, während der *Utility Score* keine Verschlechterung der Lebensqualität aufwies.

Nebenwirkungen

PCYC-1104-CA

Bei allen Studienteilnehmern (100 %) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,1 %) beobachtet. Am häufigsten (≥ 5 %) unter den SUE waren Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (7,2 %) und Vorhofflimmern (6,3 %). In der Gesamtpopulation wurde bei 13,5 % der Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet, welches zum Therapieabbruch geführt hat. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern welche nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, lag bei 16,2 %. Der Anteil jener Teilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad 3/4 betrug 81,1 % in der gesamten Studienpopulation.

Bei Beobachtung ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monatsintervallen über den Studienverlauf wird deutlich, dass die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse Diarrhoe, Infektionen und Blutungen im Verlauf der Zeit abnimmt. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen *jegliche Diarrhoe* auftrat, verringerte sich von 44 % in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn auf 29 % in den Monaten sieben bis 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 bis 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC-Schweregrad 3 wurde nur im ersten halben Jahr bei 5 % der Studienteilnehmer sowie im Zeitraum von 19 - 24 Monate nach Studienbeginn bei einem Studienteilnehmer (2 %) beobachtet.

Der Anteil an Studienteilnehmern, die an Infektionen erkrankten, verringerte sich stetig von 69 % im ersten Studienhalbjahr auf 54 % in den Monaten 19 - 24. Nach 24 Monaten und später erlitten nur noch 41 % der Teilnehmer eine Infektion. Insbesondere das Auftreten von Infektionen mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 und von Infektionen als *schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis* reduzierte sich deutlich im Studienverlauf. Erkrankten im ersten Halbjahr der Studie noch 18 % der Teilnehmer an einer Infektion mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 , verringerte sich der Anteil derer, die dieses unerwünschte Ereignis erlitten auf 12 % im zweiten Studienjahr und 5 % nach 24 Monaten und später. An einer Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erkrankten zu Studienbeginn 14 %. In den Monaten 7 - 12 trat eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* bei 13 %, in den Monaten 13 - 18 bei 8 % und in den Monaten 19 - 24 bei 12 % der Studienteilnehmer auf. Zwei Jahre nach Studienbeginn und später erlitt noch ein Studienteilnehmer (5 %) eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*.

Auch das unerwünschte Ereignis *jegliche Blutung* trat im ersten halben Jahr nach Studienbeginn häufiger auf als im weiteren Studienverlauf (41 % in den Monaten 1 - 6, 24 % in den Monaten 7 - 12, 33 % in den Monaten 13 - 18 und 34 % in den Monaten 19 - 24). Nach zwei Jahren und später traten Blutungen bei 23 % der Studienteilnehmer auf. *Schwere Blutungen* traten im gesamten Studienverlauf in einem ähnlichen Ausmaß auf. Hierbei schwankte der Anteil derer, die eine schwere Blutung erlitten zwischen 1 % im Zeitraum 7 -12 Monate nach Studienbeginn und 9 % (zwei Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

Hinsichtlich des Sicherheitsprofils traten unerwünschte Ereignisse $>$ CTC-Grad 3 auf. Mit Blick auf die Studie PCYC-1104-CA belief sich der Anteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis von Grad 3 auf 71,2 %. Deutlich geringer war der Anteil Patienten welcher Grad 4 (27 %) und 5 (16,2 %) erreichten.

MCL2001

In der Studie MCL2001 Studie wurde bei 115 Studienteilnehmern (95,8 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet. Zudem trat bei 49,2 % aller Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ein. Pneumonie und febrile Neutropenie zählten zu den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis führte bei 20 Studienteilnehmern (16,7 %) zum Therapieabbruch. Von der Gesamtstudienpopulation verstarben 11,7 % nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation. Bei 72,5 % der Studienteilnehmer trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTC-Grad ≥ 3 auf. Neutropenie (20,8 %), Thrombozytopenie (13,3 %), Anämie (6,7 %), febrile Neutropenie (5,0 %), Pneumonie (12,5 %) sowie Lungenversagen (5,0 %) und Vorhofflimmern (5,0 %) traten mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % der *Safety Population* auf.

Des Weiteren zeigte sich hinsichtlich des Sicherheitsprofils in der Detaildarstellung der Verteilung der CTC-Grade 3 – 5, dass sich der Anteil der Patienten mit Grad 3 auf 65,8 % beläuft, während Grad 4 (29,2 %) und Grad 5 (7,5 %) von einem geringen Anteil an Patienten erreicht wurde.

Subgruppen

PCYC-1104-CA

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Bortezomib Therapie, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, *simplified* MIPI, *Baseline* ECOG PS, Fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline*, Tumormasse (*Bulky Disease*), blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, vorherige *High Intensity Therapy*, vorherige Lenalidomid-Therapie und Region dargestellt.

Es ergaben sich in der Subgruppenanalyse einige signifikante Ergebnisse. Da diese jedoch nur in einzelnen Endpunkten auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte hat.

MCL2001

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, *simplified* MIPI, *Baseline* ECOG PS, Extranodalbefall zur *Baseline*, vorherige Lenalidomid-Therapie, Histologie, Region, Tumormasse (*Bulky Disease*) und Krankheitsstadium, dargestellt.

Es ergaben sich in der Subgruppenanalyse einige signifikante Ergebnisse. Da diese jedoch nur in einzelnen Endpunkten auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte hat.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für den Wirkstoff Ibrutinib soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit rezidivtem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom bewertet werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsszenarios, sowie unter Berücksichtigung der *Off Label Use*-Richtlinie, eine Kombination von Fludarabin mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)“ genannt [4].

Im vorliegenden Dossier soll der Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich mit Temsirolimus anhand der randomisierten, kontrollierten Studie MCL3001 (Evidenzstufe 1b) bewertet werden. Diese Studie ist aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus zu beurteilen. Die zVT-Ableitung hinsichtlich Temsirolimus als zu verwendende zweckmäßige Vergleichstherapie kann dem Modul 3B, Abschnitt 3.1.2 dieses Dokuments entnommen werden.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studie MCL3001 wurde anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft und im Dossier dargestellt (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden teilweise unverblindet, teilweise anhand eines unabhängigen Prüfungsausschusses (IRC) erhoben. Es wurden Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* dargestellt. Die Endpunkte bzw. ihre Erhebungsinstrumente sind validiert (Abschnitt 4.2.5).

Neben der Gesamtpopulation wurden im Ergebnisteil Daten für sämtliche patientenrelevanten Endpunkte einer Subpopulation von Studienteilnehmern dargestellt, die mindestens drei Vortherapien erhalten hatten. Die Ergebnisse für diese Subpopulation sind konsistent mit denen der Gesamtpopulation. Weiterhin wurden Subgruppenanalysen sämtlicher patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* auf Grundlage jener klinischen Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert wurden.

Die Bewertung erfolgt auf Basis der randomisierten Studie MCL3001. Zur Unterstützung dieser Daten wurden im Dossier Ergebnisse der pivotalen Studie PCYC-1104 sowie der einarmigen Studie MCL2001 dargestellt (Abschnitt 4.3.2). Diese Studien bestätigen die Ergebnisse der RCT MCL3001 hinsichtlich der Wirksamkeit von Ibrutinib in patientenrelevanten Endpunkten.

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie MCL3001

Endpunkt	Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus)/ Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	Zusatznutzen
Mortalität^a		
Gesamtüberleben (Monate)	Median (Monate): n. e. vs. 21,21 HR: 0,76 [0,53;1,09], p=0,132	nicht belegt
Morbidität^a		
Progressionsfreies Überleben (Monate)	Median (Monate): 14,6 vs. 6,2 HR: 0,43 [0,32; 0,58], p=0,0001	erheblich
Gesamtansprechrate	Anteil Patienten: 71,9 % vs. 40,4 % OR: 3,98 [2,38; 6,65], p<0,0001 RR: 1,78 [1,42; 2,23], p < 0,0001 RD: 0,315 [0,205; 0,425], p < 0,0001	beträchtlich
Zeit bis zur nächsten Behandlung (Monate)	Median (Monate): n. e. vs. 11,6 HR: 0,365 [0,25; 0,53], p<0,0001	erheblich
Hämatologisches Ansprechen		
Transfusionen	Anteil Patienten: 17,3 % vs. 37,4% OR: 0,349 [0,20; 0,61]; p = 0,0002 RR: 0,4615 [0,302; 0,704]; p = 0,0003	beträchtlich
Wachstumsfaktoren	Anteil Patienten: 12,2 % vs. 24,5 % OR: 0,43 [0,227; 0,815]; p = 0,0096 RR: 0,50 [0,294; 0,852]; p = 0,0108	
EQ-5D-5L		
EQ-5D VAS	MMRM-Analysen (Hedges' g): MWD.: 7,83 [5,10; 10,55], p<0,0001 (Hedges' g: 0,632 [0,383; 0,883])	beträchtlich
Zeit bis zur Verbesserung (MCID ≥ 7) - VAS	Anteil Patienten: 56,8 % vs. 39,0 % OR: 2,059 [1,278; 3,316], p = 0,0030 RR: 1,457 [1,132; 1,875], p = 0,0040 RD: 0,178 [0,0631; 0,2934], p = 0,0024 Median: 9,1 vs. 39 Wochen HR: 1,52 [1,05; 2,19], p = 0,0246	gering
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID ≥ 7) - VAS	Anteil Patienten: 45,3 % vs. 55,3 % OR: 0,670 [0,418; 1,072], p = 0,0950 RR: 0,819 [0,648; 1,037], p = 0,1201 RD: -0,100 [-0,2165; 0,0166], p = 0,0928 Median: 48 vs. 9,1 Wochen HR: 0,47 [0,33; 0,68], p < 0,0001	erheblich

Endpunkt	Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus)/ Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	Zusatznutzen
Zeit bis zur Verbesserung (MCID \geq 7) - <i>Utility Score</i>	Häufigkeit: 51,8 % vs. 37,6 % OR: 1,784 [1,108; 2,873]; p = 0,0172 RR: 1,378 [1,056; 1,799]; p = 0,0222 RD: 0,142 [0,0268; 0,2574]; p = 0,0157 Median: 12 vs. 29 Wochen HR: 1,20; [0,82; 1,76]; p = 0,3418	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID \geq 7) - <i>Utility Score</i>	Häufigkeit: 51,1 % vs. 56,0 % OR: 0,819[0,512; 1,311]; p = 0,4066 RR: 0,912 [0,733; 1,135]; p = 0,4722 RD: -0,049 [-0,1662; 0,0672]; p = 0,4058 Median: 22 vs. 10 Wochen HR: 0,60 [0,42; 0,83]; p = 0,0027	beträchtlich
Lebensqualität^a		
FACT-Lym		
Zeit bis zur Verbesserung (MCID \geq 5) - Lymphom-Subskala	Anteil Patienten: 61,9 % vs. 35,5 % OR: 2,953 [1,816; 4,801], p = <0,0001 RR: 1,745 [1,348; 2,259], p < 0,0001 RD: 0,264 [0,1512; 0,3770], p < 0,0001 Median: 6,3 vs. 57,3 Wochen HR: 2,19 [1,52; 3,14], p < 0,0001	erheblich
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID \geq 5) - Lymphom-Subskala	Anteil Patienten: 26,6 % vs. 51,8 % OR: 0,338 [0,205; 0,557], p < 0,0001 RR: 0,514 [0,374; 0,707], p < 0,0001 RD: -0,252 [-0,3620; -0,1411], p < 0,0001 Median: n. e. vs. 9,7 Wochen HR:0,27 [0,18; 0,41], p < 0,0001	erheblich
MW-Differenz zur <i>Baseline</i> - Lymphom-Subskala	MMRM-Analysen (Hedges' g): MWD: 4,835 [3,515; 6,156], p < 0,0001 Hedges' g: 0,806 [0,551; 1,061]	erheblich
Zeit bis zur Verbesserung (MCID \geq 5) - <i>Trial Outcome Index</i>	Anteil Patienten: 62,6 % vs. 39,0 % OR: 2,616 [1,615; 4,237]; p <0,0001 RR:1,605 [1,258; 2,046]; p< 0,0001 RD: 0,236 [0,1220; 0,3496]; p< 0,0001 Median: 6,1 vs. 29 Wochen HR: 1,79 [1,26; 2,52]; p=0,0010	beträchtlich
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID \geq 5) - <i>Trial Outcome Index</i>	Anteil Patienten: 43,9 % vs. 64,5 % OR: 0,430 [0,266; 0,695]; p = 0,0006 RR: 0,680 [0,543; 0,851]; p = 0,0007527 RD: -0,207 [-0,3207; -0,0923]; p = 0,0004 Median: 39 vs. 6,1 Wochen HR: 0,37 [0,27; 0,52]; p < 0,0001	erheblich

Endpunkt	Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus)/ Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	Zusatznutzen
MW-Differenz zur <i>Baseline - Trial Outcome Index</i>	MMRM-Analysen (Hedges' g): MWD: 9,214 [6,634; 11,794], p < 0,0001 Hedges' g: 0,788 [0,533; 1,043] Verbesserung: HR: 1,79 [1,26; 2,52], p= 0,0010 Verschlechterung: HR: 0,37 [0,27; 0,52], p < 0,0001	erheblich
Zeit bis zur Verbesserung (MCID ≥ 5) - FACT-Lym <i>Total Score</i>	Anteil Patienten: 65,5 % vs. 48,2 % OR: 2,035 [1,258; 3,292]; p = 0,0038 RR: 1,357 [1,101; 1,674]; p = 0,0039 RD: 0,172 [0,0582; 0,2866]; p = 0,0031 Median: 6,0 vs. 15 Wochen HR: 1,51 [1,10; 2,09]; p = 0,0111	beträchtlich
Zeit bis zur Verschlechterung (MCID ≥ 5) - FACT-Lym <i>Total Score</i>	Anteil Patienten: 48,9 % vs. 65,2 % OR: 0,510 [0,316; 0,825]; p = 0,0060 RR: 0,750 [0,609; 0,923]; p = 0,0078 RD: -0,163 [-0,2777; -0,0489]; p = 0,0051 Median: 19 vs. 6,1 Wochen HR: 0,45 [0,32; 0,62]; p < 0,0001	erheblich
MW-Differenz zur <i>Baseline - FACT-Lym Total Score</i>	MMRM-Analysen (Hedges' g): MWD: 10,442 [7,181; 13,704], p < 0,0001 Hedges' g: 0,706 [0,453; 0,959] Verbesserung: HR: 1,51 [1,10; 2,09], p= 0,0111 Verschlechter: HR: 0,45 [0,32; 0,62], p < 0,0001	erheblich
Unerwünschte Ereignisse^b		
jegliches UE	Anteil Patienten: 99,3 % vs. 99,3 % OR: 1,000 [0,062; 16,149], p = 1,0000 RR: 1,000 [0,980; 1,020], p = 1,0000 RD: 0,0000 [-0,0199; 0,0199], p = 1,0000 Diff. EAIR: -288,68 [-349,66; -227,71], p < 0,0001 Median: 1,3 vs. 0,9 Wochen HR: 0,478 [0,364; 0,626], p < 0,0001	erheblich
jegliches SUE	Anteil Patienten: 48,2 % vs. 57,6 % OR: 0,686 [0,428; 1,101], p = 0,1188 RR: 0,838 [0,670; 1,048], p = 0,1492 RD: -0,0935 [-0,2104; 0,0233], p = 0,1167 Diff. EAIR: -7,636 [-10,539; -4,734], p < 0,0001 Median: 60,7 vs. 17,9 Wochen HR: 0,531 [0,381; 0,739], p = 0,0002	erheblich

Endpunkt	Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus)/ Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	Anteil Patienten: 12,9 % vs. 29,5 % OR: 0,356 [0,192; 0,658], p = 0,0010 RR: 0,439 [0,266; 0,725], p = 0,0011 RD: -0,1655 [-0,2596; 0,0713], p = 0,0006 Diff. EAIR: -3,921 [-5,486; -2,356], p < 0,0001 Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,266 [0,151; 0,468], p < 0,0001	erheblich
UE, die zum Tod führten	Anteil Patienten: 10,8 % vs. 7,9 % OR: 1,408 [0,622; 3,184], p = 0,4117 RR: 1,364 [0,650; 2,863], p = 0,5373 RD: 0,0288 [-0,0396; 0,0971], p = 0,4094 Diff. EAIR: -0,488 [-1,359; 0,383], p = 0,2720 Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,834 [0,377; 1,846], p = 0,6542	kein Schaden
jegliches UE CTC-Grad 3/4	Anteil Patienten: 51,1 % vs. 75,5 % OR: 0,338 [0,203; 0,563], p < 0,0001 RR: 0,676 [0,560; 0,816], p < 0,0001 RD: -0,2446 [-0,3542; -0,1350], p < 0,0001 Diff. EAIR: k. A. Median: 48,0 vs. 2,9 Wochen HR: 0,279 [0,201; 0,387], p < 0,0001	kein Schaden
jegliches UE CTC-Grad 5	Anteil Patienten: 10,8 % vs. 7,9 % OR: 1,408 [0,622; 3,184], p = 0,4117 RR: 1,364 [0,650; 2,863], p = 0,5373 RD: 0,0288 [-0,0396; 0,0971], p = 0,4094 Diff. EAIR: k. A. Median: n. b. HR: 0,834 [0,377; 1,846], p = 0,6542	kein Schaden
SUE \geq CTC-Grad 3	Anteil Patienten: 45,3 % vs. 48,9 % OR: 0,866 [0,540; 1,387], p = 0,5483 RR: 0,926 [0,722; 1,189], p = 0,6309 RD: -0,0360 [-0,1533; 0,0813], p = 0,5477 Diff. EAIR: -5,466 [-7,985; -2,947]; p < 0,0001 Median: 82,9 vs. 30,3 Wochen HR: 0,607 [0,428; 0,862], p = 0,0052	beträchtlich

Endpunkt	Ereignis (Ibrutinib vs. Temsirolimus)/ Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	Zusatznutzen
<i>UE von besonderem Interesse</i>		
Schwere Blutung	Anteil Patienten: 10,1 % vs. 6,5 % OR: 1,618 [0,676, 3,872]; p = 0,2799 RR: 1,556 [0,696; 3,475]; p = 0,3843 RD: -0,0360 [-0,0287; 0,1006]; p = 0,2753 Diff. EAIR: -0,291 [-1,106; 0,524]; p = 0,4838 Median: n.e. vs. n.e. Wochen HR: 0,929 [0,393; 2,195]; p = 0,8660	kein Schaden
Intrakranielle Blutung	Anteil Patienten: 1,4 % vs. 0,0 % OR: n. b. RR: n. b. RD: 0,0144 [-0,0054; 0,0342]; p = 0,1543 Diff. EAIR: 0,108 [-0,042; 0,259]; p = 0,1573 Median: n.e. vs. n.e. Wochen HR: n. b. [0,000; n. b.]; p = 0,9968	kein Schaden
Weitere Malignome	Anteil Patienten: 3,6 % vs. 2,9 % OR: 1,259 [0,331; 4,792]; p = n. b. RR: 1,250 [0,343; 4,557]; p = 1,000 RD: 0,0072 [-0,0344; 0,0488]; p = 0,7347 Diff. EAIR: k. A. Median: n.e. vs. n.e. Wochen HR: 0,468 [0,123; 1,776]; p = 0,2642	kein Schaden
a: Ibrutinib n=139 vs. Temsirolimus n=141. b: Ibrutinib n=139 vs. Temsirolimus n=139. n. b.: nicht berichtet; n.e.: Median nicht erreicht; k. A.: keine Angabe; MWD: Mittelwert Differenz.		

Mortalität

Bei Studienteilnehmern, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten zeigte sich ein Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus [HR (95 %-KI): 0,76 (0,53; 1,09), $p = 0,1324$]. Das mediane Überleben konnte für den Ibrutinib-Arm noch nicht berechnet werden, da eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen bis zum Zeitpunkt der Analyse aufgetreten war. Für den Temsirolimus-Arm betrug das mediane Überleben 21,3 Monate.

Den Studienteilnehmern der Temsirolimus-Gruppe wurde es erlaubt in die Ibrutinib-Gruppe zu wechseln. Es wechselten insgesamt 32 Studienteilnehmer der Temsirolimus-Gruppe (23 %) in den Ibrutinib-Arm. Aufgrund des *Cross-over* könnte der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus unterschätzt werden. Zur Korrektur des *Cross-over* wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Hinweis auf eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bestätigen [HR (95 %-KI): 0,76 (0,53; 1,10), $p = 0,1435$; IPCW-Analyse: HR (95 %-KI): 0,78 (0,54; 1,13), $p = 0,1925$; RPST-Analyse: HR (95 %-KI): 0,74 (0,50; 1,09)].

Gegenüber der Vergleichstherapie Temsirolimus zeigte sich für den Endpunkt *Mortalität* trotz der therapeutisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberleben kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigte die Behandlung mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus [HR (95 % KI): 0,43 (0,32; 0,58); $p < 0,0001$]. Das Risiko für das Eintreten einer Krankheitsprogression oder Tod war mit einer Ibrutinib-Behandlung im Vergleich zur Temsirolimus-Behandlung um 57 % bedeutend reduziert. Mit 14,6 Monaten hatten Studienteilnehmer in der Ibrutinib-Gruppe eine deutlich höhere mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens im Gegensatz zu Teilnehmer unter Temsirolimus-Therapie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,2 Monaten.

Die Auswertung der IRC-Erhebung, welche den Beginn einer nachfolgenden Therapie als PFS-Ereignis wertet, unterstreicht die Ergebnisse der Hauptanalyse [HR (95 % KI): 0,40 (0,30; 0,54); $p < 0,0001$], ebenso die vom IRC durchgeführte Auswertung, bei welcher die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der letzten Erhebung ohne Krankheitsprogression vor einer Folgetherapie zensiert wurden [HR (95 % KI): 0,42 (0,30; 0,57); $p < 0,0001$] und die separate Auswertung durch einen nicht verblindeten Prüfarzt unterstreicht die Ergebnisse der Hauptanalyse [HR (95 % KI): 0,43 (0,32; 0,58); $p < 0,0001$].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Behandlung mit Ibrutinib, bezogen auf das progressionsfreie Überleben, gegenüber einer Temsirolimus-Behandlung erhebliche Vorteile hat und somit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Temsirolimus liefert.

Gesamtansprechen

Die Gesamtansprechrates lag bei den Patienten im Ibrutinib-Arm bei 71,9 % während sie im Temsirolimus-Arm mit 40,4 % niedriger ausfiel [OR (95 %-KI): 3,98 (2,38; 6,65); $p < 0,0001$], RR (95 %-KI): 1,78 (1,42; 2,23); $p < 0,0001$; [RD (95 %-KI): 0,315 (0,205; 0,425); $p < 0,0001$].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Behandlung mit Ibrutinib, bezogen auf das Gesamtansprechen, gegenüber einer Temsirolimus-Behandlung erhebliche Vorteile hat und somit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Temsirolimus liefert.

Zeit bis zur nächsten Behandlung

Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms erhielten hinsichtlich der *Zeit bis zur nächsten Behandlung* weniger häufig eine Folgetherapie (31,7%) bzw. wurden häufiger aufgrund einer fehlenden Folgetherapie zensiert (68,3 %), als Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms (Folgetherapie: 58,2 %; Zensierung: 41,8 %). Im Ibrutinib-Arm wurde die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* nicht erreicht. Im Temsirolimus-Arm wurde die mediane *Zeit bis zur nächsten Behandlung* nach 11,6 Monaten (8,0, 13,3) erreicht [HR (95 %-KI): 0,37 (0,25, 0,53); $p < 0,0001$].

Hieraus lässt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Temsirolimus-Therapie ableiten.

EQ-5D-5L

Bei einer MCID sieben Punkten zeigten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms häufiger eine klinisch relevante Verbesserung bezogen auf die subjektiv empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den *Utility Score* als Studienteilnehmer des Temsirolimus-Arms [OR (95 %-KI): 1,784 (1,108; 2,873); $p = 0,0017$]. Zudem wurde eine Verbesserung im Ibrutinib-Arm nach einer deutlich geringeren Zeit erreicht als im Temsirolimus-Arm (Median: 12 Wochen gegenüber 29 Wochen). Die Anzahl an Studienteilnehmern, die eine Verschlechterung der subjektiv empfundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im *Utility Score* zeigten, war mit 1,1 % bzw. 56,0 % in beiden Studienarmen vergleichbar. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Ibrutinib-Arm 22 Wochen, im Temsirolimus-Arm dagegen 10 Wochen [HR (95 %-KI): 0,60 (0,42; 0,83); $p = 0,0027$].

Gemessen über die VAS hatten die r Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms bei einer MCID von 7 Punkten eine höhere Chance auf eine Verbesserung ihrer subjektiv empfundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Teilnehmern des Tamsirolimus-Arms [OR (95 %-KI): 2,059 (1,278; 3,316); $p = 0,0030$]. Die Verbesserung trat im Ibrutinib-Arm mit einem Median von 9,1 Wochen wesentlich früher auf als im Tamsirolimus-Arm (Median: 39 Wochen) [HR (95 %-KI): 1,52 (1,05; 2,19); $p = 0,0246$]. Eine Verschlechterung der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der VAS trat im Tamsirolimus-Arm geringfügig häufiger auf als bei Studienteilnehmern, die Ibrutinib erhalten hatten. Jedoch trat diese Verschlechterung für Teilnehmer unter Tamsirolimus-Therapie im Median bereits nach 9,1 Wochen auf, während dies für Teilnehmer des Ibrutinib-Arms nach 48 Wochen im Median der Fall war [HR (95 %-KI): 0,47 (0,33; 0,68); $p < 0,0001$].

Sowohl für die VAS, als auch für den *Utility Score* zeigten sich ähnliche Verläufe der Verteilungskurven zwischen den Gruppen. Die Verteilungskurve für Patienten des Ibrutinib-Arms verlief jedoch in der Regel günstiger als die des Tamsirolimus-Arms.

Die mittlere Veränderung der subjektiv empfundenen Lebensqualität zur *Baseline* zeigte Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib. Die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms zeigten eine Verbesserung der Werte, wohingegen die Studienteilnehmer des Tamsirolimus-Arms eine Verschlechterung zeigten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): 7,827 (5,104; 10,550); $p < 0,0001$].

Hingegen zeigte sich für die Domänen Alltägliche Tätigkeiten sowie Schmerz/körperliche Beschwerden im Ibrutinib-Arm eine Verschlechterung, im Tamsirolimus-Arm jedoch eine Verbesserung der Ergebnisse. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant [mittlere Differenz der Veränderungen (95 %-KI): -0,313 (-0,446; -0,179); $p < 0,0001$ bzw. -0,279 (-0,402; -0,156); $p < 0,0001$].

Die Ergebnisse für die Veränderung krankheitsbezogenen Symptome, die anhand des EQ-5D-5L erfasst wurden, zeigen einen deutlichen Vorteil für Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten. Aus diesem Grund liegt hier ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Tamsirolimus vor.

Hämatologische Verbesserung

Die Gabe von Wachstumsfaktoren war für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant reduziert. Die signifikant geringere Transfusionshäufigkeit im Ibrutinib-Arm wird daher nicht durch die vermehrte Gabe von Wachstumsfaktoren verursacht, sie ist vielmehr als Erholung des Knochenmarks zu werten, was sich auch im Verlauf des Hb-Wertes über die Zeit zeigt. Zudem traten für alle hämatologischen Parameter bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Tamsirolimus-Arms deutlich weniger hämatologische Grad 3-4 UEs auf: Grad 3-4 Anämien wurden bei 14 Patienten (10,1 %) vs. 25 Patienten (18 %), Grad 3-4 Thrombopenien bei 27 Patienten (19,4 %) vs. 76 Patienten (54,7 %) und Neutropenien bei 32 Patienten (23 %) vs. 36 Patienten (25,9 %) beobachtet.

Die Hämoglobinwerte stiegen für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Studienverlauf im Median an, hingegen war der graduelle Anstieg für die Studienteilnehmer des Tamsirolimus-Arms geringer.

Die Ergebnisse für die hämatologische Verbesserung zeigen einen deutlichen Vorteil für Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten. Aus diesem Grund liegt hier ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Tamsirolimus vor.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie MCL3001 anhand des FACT-Lym erhoben. Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten gegenüber Studienteilnehmern des Tamsirolimus-Arms eine deutlich erhöhte Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung in der Lymphom Subskala des FACT-Lym [OR (95 %-KI): 2,953 (1,816; 4,801); $p < 0,0001$]. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie wesentlich seltener auf als unter Tamsirolimus-Therapie [OR (95 %-KI): 0,338 (0,205; 0,557); $p < 0,0001$].

Zudem zeigte sich für die Lymphom-Subskala ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 2,19 (1,52; 3,14); $p < 0,0001$] sowie die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,27 (0,18; 0,41); $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,3 Wochen und im Tamsirolimus-Arm 57,3 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, betrug im Tamsirolimus-Arm 9,7 Wochen.

Eine deutliche Überlegenheit zeigte sich auch für den *Trial Outcome Index* bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Tamsirolimus-Arms. So war bei Studienteilnehmern unter Ibrutinib-Therapie wesentlich häufiger eine klinisch relevante Verbesserung zu beobachten, als bei Studienteilnehmern, die Tamsirolimus erhielten [OR (95 %-KI): 2,616 (1,615; 4,237); $p < 0,0001$]. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat dagegen bei Studienteilnehmern unter Tamsirolimus-Therapie häufiger auf als bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms (64,5 % gegenüber 43,9 %, [OR (95 %-KI): 0,430 (0,266; 0,695); $p = 0,00006$].

Zudem zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,79 (1,26; 2,52); $p = 0,0010$] sowie für die Zeit bis zur Verschlechterung: [HR (95 %-KI): 0,37 (0,27; 0,52); $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6,1 Wochen und im Tamsirolimus-Arm 29 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Ibrutinib-Arm 39 Wochen und im Tamsirolimus-Arm 6,1 Wochen.

Der Gesamtscore unterschied sich ebenfalls sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung [HR (95 %-KI): 1,51 (1,10; 2,09); $p = 0,0111$], als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung [HR (95 %-KI): 0,45 (0,32; 0,62); $p < 0,0001$] zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug im Ibrutinib-Arm 6 Wochen, im Temsirolimus-Arm 15 Wochen, während die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Ibrutinib-Arm 19 Wochen und im Temsirolimus-Arm 6,1 Wochen betrug.

Sowohl die *Lymphom Subskala*, als auch der *Trial Outcome Index* und der *FACT-Gesamtscore* zeigten einen ähnlichen Verlauf der Verteilungskurven zwischen den Behandlungsgruppen. Durch die Verteilungskurven kann gezeigt werden, dass die Patienten im Ibrutinib-Arm in der Regel einen besseren Verlauf haben im Vergleich zu Patienten im Temsirolimus-Arm.

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zur *Baseline* zeigten Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden in einer MMRM-Analyse bezogen auf den *FACT-Lym* im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Eine Verbesserung der Ergebnisse wurde im Ibrutinib-Arm jeweils für die *Lymphom-Subskala*, den *FACT-Lym Trial Outcome Index* sowie den *FACT-Lym Total Score* dokumentiert, während sich die entsprechenden Werte im Temsirolimus-Arm deutlich verschlechterten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant und klinisch relevant [Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI): *Lymphom-Subskala*: 0,806 (0,551; 1,061); *Trial Outcome Index*: 0,788 (0,533; 1,043); Gesamtscore: 0,706 (0,453; 0,959)].

Eine ähnliche Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des *FACT-Lym* wurde auch in der einarmigen Studie MCL2001 beobachtet. Die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse in zwei unabhängigen Studien deutet darauf hin, dass durch das offene Studiendesign der Studie MCL3001 keine relevante Verzerrung auf dieser Ebene zu vermuten ist.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich für den Endpunkt *Lebensqualität* ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus ableiten.

Nebenwirkungen

Nahezu sämtliche Teilnehmer beider Studienarme erlitten im Verlauf der Therapie ein unerwünschtes Ereignis. Dieses trat bei Studienteilnehmern des Temsirolimus-Arms früher auf (0,9 Wochen) als bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms (1,3 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,478 (0,364; 0,626); $p < 0,0001$].

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat bei Studienteilnehmern unter Temsirolimus-Therapie häufiger auf, als bei Teilnehmern, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten (57,6 % vs. 48,2 %). Auch hier trat ein solches Ereignis im Temsirolimus-Arm früher auf (17,9 Wochen), als im Ibrutinib-Arm (60,7 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,531 (0,381; 0,739); $p = 0,0002$].

Studienteilnehmer des Temezirolimus-Arms hatten eine statistisch signifikant größere Chance, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abubrechen (29,5 % vs. 12,9 %) [OR (95 %-KI): 0,356 (0,192; 0,658); $p = 0,0010$] Der Median wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht [HR (95 %-KI): 0,266 (0,151; 0,468); $p < 0,0001$]. Im Temezirolimus-Arm traten diese Nebenwirkungen wesentlich früher auf, als im Ibrutinib-Arm [HR (95 %-KI): 0,399 (0,174; 0,917); $p = 0,0305$].

Bei 10,8 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms und bei 7,9 % der Studienteilnehmer, die Temezirolimus erhielten, trat ein unerwünschtes Ereignis auf, welches zum Tod führte.

Ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Schweregrad 3/4 trat statistisch signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Teilnehmern des Temezirolimus-Arms auf [OR (95 %-KI): 0,338 (0,203; 0,563); $p < 0,0001$]. Weiterhin traten solche Ereignisse Temezirolimus-Arm deutlich früher auf, als im Ibrutinib-Arm (2,9 Wochen gegenüber 48 Wochen) [HR (95 %-KI): 0,279 (0,201; 0,387); $p < 0,0001$].

Für die Gesamtpopulation zeigte sich hinsichtlich eines unerwünschten Ereignisses mit einem CTC-Schweregrad von 5 weder für die Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen noch für die Häufigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 traten in beiden Behandlungsarmen annähernd mit gleicher Häufigkeit auf (45,3 % vs. 48,9 %). Jedoch lag auch hier die mediane Dauer bis zum Ereignis bei 82,9 Wochen für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie, während sie für Teilnehmer des Temezirolimus-Arm bei 30,3 Wochen lag [HR (95 %-KI): 0,607 (0,428; 0,862); $p = 0,0052$].

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Therapiearmen Neutropenie (12,9 vs. 16,5 %), Thrombozytopenie (9,4 vs. 42,4 %) und Anämie (7,9 vs. 20,1 %), Pneumonie (7,9 vs. 6,5 %), Hypokalämie (5,8 vs. 8,6 %), Hyperglykämie (0,7 vs. 7,2 %), Hypertriglyceridämie (0,0 vs. 9,4 %); Reduzierte Neutrophilzahl (5,0 vs. 3,6 %), Reduzierte Blutplättchenanzahl (1,4 vs. 13,7 %) und Fatigue (4,3 vs. 7,2 %).

Zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe ließen sich statistisch signifikante Unterschiede finden. Die unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 welche häufiger im Temezirolimus-Arm auftraten als im Ibrutinib-Arm waren Thrombozytopenie [OR (95 %-KI): 0,140 [0,072, 0,271]; $p < 0,0001$], Anämie [OR (95 %-KI): 0,341 [0,162; 0,716]; $p = 0,0045$], Hyperglykämie [OR (95 %-KI): 0,093 [0,012; 0,740]; $p = 0,0248$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [OR (95 %-KI): 0,092 [0,021; 0,404]; $p = 0,0016$]. Eine Hypertriglyceridämie als unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 trat im Temezirolimus-Arm bei 9,4 % der Studienteilnehmer auf, während dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm nicht beobachtet wurde.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses \geq CTC-Grad 3 in der Gesamtpopulation für Neutropenie [HR (95 %-KI): 0,454 (0,242; 0,852); $p = 0,0139$], Thrombozytopenie [HR (95 %-KI): 0,144 (0,078; 0,266); $p < 0,0001$], Anämie [HR (95 %-KI): 0,257 (0,126; 0,524); $p = 0,0002$], Hypokalämie [HR (95 %-KI): 0,381 (0,151; 0,960); $p = 0,0407$], Hyperglykämie [HR (95 %-KI): 0,056 (0,007; 0,447); $p = 0,0066$] und reduzierte Blutplättchenanzahl [HR (95 %-KI): 0,073 (0,017; 0,320); $p = 0,0005$]. Diese statistisch signifikanten Unterschiede waren abgesehen von Hyperglykämie und der reduzierten Blutplättchenanzahl zugunsten von Temsirolimus. Die Hyperglykämie sowie die Anzahl reduzierter Blutplättchen waren jedoch zugunsten von Ibrutinib.

Als häufigste SUE traten Pneumonie (8,6 vs. 6,5 %) und Pyrexie (2,2 % vs. 5,0 %) auf. Die Häufigkeit des Auftretens dieser unerwünschten Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Therapiearmen.

Hinsichtlich der Ergebnisinterpretation bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger, als diejenigen der Kontroll-Gruppe behandelt wurden. Hierbei ist zu beachten, dass die verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus mit einer verlängerten Berichtsperiode von UE einhergeht. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der UE abschätzen zu können, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten bestimmt. Bei der Analyse wurde die Dauer bis zum Auftreten eines UE ermittelt und die Rate bezogen auf 100 Patienten-Monate errechnet. Diese Analysen waren präspezifiziert und sind im SAP [3] aufgenommen.

Eine geringe Inzidenzrate wurde bei der Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten bei denjenigen Studienteilnehmern der Gesamtpopulation die mit Ibrutinib behandelt wurden über alle sicherheitsbezogenen Endpunkte hinweg beobachtet. In den Kategorien jegliches UE [Differenz EAIR (95 %-KI): -288,7 (-349,66; -227,71); $p < 0,0001$], jegliches SUE [Differenz EAIR (95 %-KI): -7,636 (-10,539; -4,734); $p < 0,0001$], UE die zum Therapieabbruch führten [Differenz EAIR (95 %-KI): -3,921 (-5,486; -2,356); $p < 0,0001$] und SUE \geq CTC-Grad 3 [Differenz EAIR (95 %-KI): -5,466 (-7,985; -2,947); $p < 0,0001$] war der Unterschied jeweils statistisch signifikant.

Die Ergebnisse zum Endpunkt *Nebenwirkungen* lassen darauf schließen, dass Nebenwirkungen im Verlauf einer Ibrutinib-Therapie in ähnlichem Ausmaß auftraten, wie während einer Temsirolimus-Therapie. Der Zeitpunkt des Auftretens der Nebenwirkungen lag während einer Ibrutinib-Therapie jedoch deutlich später im Therapieverlauf als während einer Temsirolimus-Therapie. Es liegt kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial durch eine Ibrutinib-Therapie vor.

Subgruppen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation ≥ 3 Vortherapien durchgeführt. Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, Anzahl an Vortherapien (IWRS), MIPI (IWRS), vorherige Lenalidomid-Therapie, vorherige Bortezomib-Therapie, RAI-Stadium, Extranodal zur *Baseline*, *ECOG Performance-Status* zur *Baseline*, Tumormasse (*Bulky Disease*) ≥ 5 cm und ≥ 10 cm, blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, Verwendung von CYP3A4-Inhibitoren und Verwendung von CYP3A4-Induktoren dargestellt.

Insbesondere der Vergleich der Studienteilnehmer mit mindestens drei Vortherapien mit der Gesamtpopulation zeigte keinen Hinweis auf signifikant unterschiedliche Behandlungseffekte in dieser Subpopulation. Ebenso lieferten auch die übrigen, im Rahmen der Subgruppenanalysen dargestellten Ergebnisse keinen Anhaltspunkt dafür, dass für einzelne Patientengruppen unterschiedliche Behandlungseffekte im Verlauf der Ibrutinib-Therapie beobachtet wurden (Abschnitt 4.3.1.3.2). Es ist daher von einem homogenen Therapieeffekt auszugehen.

Desweiteren bestätigen die Ergebnisse der randomisierten Phase III-Studie (MCL3001) die bereits vorliegenden Daten der Phase II-Studien (MCL2001 und PCYC-1104) in Bezug auf Lebensqualität, Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungsprofil und Gesamtüberleben.

Abschließende Bewertung

Ibrutinib stellt für Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom eine bedeutende Therapieoption dar. Im Vergleich zu der einzigen explizit für das rezidivierte und refraktäre MCL zugelassenen Therapie mit Temozolomid führte Ibrutinib zu einer zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht signifikanten Verlängerung der Lebenserwartung. Nach einem Jahr lebten noch **68 % der Patienten im Ibrutinib-Arm während es nur 61 % im Temozolomid-Arm** waren. Die Therapie mit Ibrutinib reduzierte gegenüber einer Therapie mit Temozolomid das Risiko zu versterben um 24 % und verlängerte das **mediane progressionsfreie Überleben** signifikant von **6,2 Monate auf 14,6 Monate**.

Diese Verlängerung der Lebenserwartung war mit einer **signifikant besseren Morbidität** der Ibrutinib-Patienten, gemessen anhand des **selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes**, der **Symptome**, der progressionsfreien Zeit, der **Gabe von Transfusionen** und der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie vergesellschaftet.

Diese signifikanten Ergebnisse in der Morbidität spiegeln sich auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. So führte eine Ibrutinib-Therapie zu einer **signifikant schnelleren Erholung und signifikant langsameren Verschlechterung der Lebensqualität** gemessen anhand des validierten krankheitsspezifischen FACT-Lym Fragebogens.

Diese positiven Aspekte in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen im Einklang mit dem Auftreten von **Nebenwirkungen**, die im Ibrutinib-Arm nach Korrektur der Expositionszeit **signifikant seltener** auftraten.

Diese gegenüber Temsirolimus als Vertreter der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV, insbesondere der Abschwächung schwerwiegender Symptome, der moderaten Verlängerung der Lebensdauer, der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung sowie der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen stellt einen *beträchtlichen* Zusatznutzen dar. Aufgrund der zugrundeliegenden Datenbasis, bestehend aus einer randomisiert kontrollierten Vergleichsstudie und zweier einarmiger Studien mit konsistenten Ergebnissen, liegt hier als Wahrscheinlichkeit für den **beträchtlichen Zusatznutzen ein Hinweis** 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 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom	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.

Nicht zutreffend.

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.

In diesem Dossier wurden neben einer Studie der höchsten Evidenzstufe zwei weitere einarmige Studien dargestellt. Diese werden nicht zur Bewertung des medizinischen Nutzens oder Zusatznutzens herangezogen, sondern dienen lediglich der Unterstützung der in der RCT gezeigten Ergebnisse. Zudem zeugen die Ergebnisse dieser Studie von einer Konsistenz des durch Ibrutinib gewonnenen Therapieeffekts.

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:

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.

- Patientenpopulation
- Intervention
- 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.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

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 4-134: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
PCI-32765MCL3001	Studienbericht [24]
	Studienprotokoll [62]
	Statistical Methods [24, 3]
	Nachberechnungen [47]
	Publikation Dreyling et al. 2015 [45, 46]
	clinicaltrials.gov NCT01646021 [42]
	EudraCT 2012-000601-74 [43]
	ICTRP EudraCT 2012-000601-74 [44]
PCYC-1104-CA	Studienbericht [48]
	Studienprotokoll [63]
	Studienbericht Addendum[56]
	Statistical Methods [64]
	Nachberechnungen [65, 66, 60]
	Publikation Wang et al. 2013 [52]
	clinicaltrials.gov NCT01236391 [49]
	EudraCT 2010-022939-11 [50]
	ICTRP NCT01236391, EUCTR2010-022939 [51]

Studie	Datenquellen
MCL2001	Studienbericht [53]
	Studienprotokoll [67]
	Studienbericht Addendum [57]
	Statistical Methods [68]
	Nachberechnungen [59]
	clinicaltrials.gov NCT01599949 [54]
	ICTRP NCT01599949 [55]

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. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln.
2. 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: 579-586.
3. Pharmacyclics Inc. 2015. Statistical Analysis Plan MCL3001.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Niederschrift zur Beratungsanforderung 2014-B-080/083.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Schriftliche Antwort vom 07.10.2015 auf Beratungsanforderung 2014-B-083.
6. 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: 451-455.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. Allgemeine Methoden Version 4.2. 22.04.2015. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf
8. Des Jarlais D. C., Lyles C., Crepaz N. & Group Trend. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 94(3): 361-366.
9. Peppercorn J. M., Smith T. J., Helft P. R., Debono D. J., Berry S. R., Wollins D. S., Hayes D. M., Von Roenn J. H., Schnipper L. E. & American Society of Clinical Oncology. 2011. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 29(6): 755-760.
10. Pazdur R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 13 Suppl 2: 19-21.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie, Rapid Report.

12. Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. & Marten-Mittag B. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 91(3): 504-511.
13. European Medicines Agency. 2005. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man.
14. European Medicines Agency. 2008. Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; Methodological Considerations for Using Progression-free Survival (PFS) as Primary Endpoint in Confirmatory Trials for Registration.
15. European Medicines Agency. 2012. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man.
16. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 2007. Guidance for industry – Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics.
17. Miller A. B., Hoogstraten B., Staquet M. & Winkler A. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47(1): 207-214.
18. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D. & Verweij J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2): 228-247.
19. Dreyling M., Ferrero S. & European Mantle Cell Lymphoma Network. 2014. How to treat old MCL patients: one size fits it all? *Blood* 124(8): 1207-1208.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Decitabin.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2012. Leitlinie - Mantelzell-Lymphom. Zugriff 07.01.2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom>
22. Dreyling M., Geisler C., Hermine O., Kluin-Nelemans H. C., Le Gouill S., Rule S., Shpilberg O., Walewski J., Ladetto M. & Group Esmo Guidelines Working. 2014. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3: iii83-92.
23. Pettengell R., Donatti C., Hoskin P., Poynton C., Kettle P. J., Hancock B., Johnson S., Dyer M. J., Rule S., Walker M. & Wild D. 2008. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol* 19(3): 570-576.
24. Pharmacyclics Inc. 2015. Clinical Study Report MCL3001.

25. 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.
26. 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*
27. Pickard A. S., Neary M. P. & Cella D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5: 70.
28. Walters S. J. & Brazier J. E. 2005. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 14(6): 1523-1532.
29. Patrick D. L., Burke L. B., Powers J. H., Scott J. A., Rock E. P., Dawisha S., O'Neill R. & Kennedy D. L. 2007. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health* 10 Suppl 2: S125-137.
30. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 2009. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet).
32. 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 Qual Life Outcomes* 7: 81.
33. Fortner B. , Tauer K., Zhu L., Ma L. & Schwartzberg L.S. 2004. The impact of medical visits for chemotherapy-induced anemia and neutropenia on the patient and caregiver: a national survey. *Community Oncology* 1(4): 211-217.
34. 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. *J Natl Cancer Inst* 85(5): 365-376.
35. Bergman B., Aaronson N. K., Ahmedzai S., Kaasa S. & Sullivan M. 1994. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 30A(5): 635-642.

36. 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: 441-450.
37. Cohen J. 1960. This Week's Citation Classic. *Educational and Psychological Measurement*. 20: 37-46.
38. Hjermland 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: 1249-1254.
39. Hlubocky F. J., Webster K., Beaumont J., Cashy J., Paul D., Abernethy A., Syrjala K. L., Von Roenn J. & Cella D. 2013. A preliminary study of a health related quality of life assessment of priority symptoms in advanced lymphoma: the National Comprehensive Cancer Network-Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Symptom Index. *Leuk Lymphoma* 54(9): 1942-1946.
40. Carter G.C., Liepa A.M., Zimmermann A.H. & Morschhauser F. 2008. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 50th ASH Annual Meeting and Exposition. San Francisco, USA.
41. Bundesministerium für Gesundheit. Stand 2014. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzV).
42. Janssen Research & Development LLC 2016. NCT01646021 (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. Zugriff 06.01.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646021>
43. Janssen-Cilag International NV 2016. EUCTR2012-000601-74 (CTEU) A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. Zugriff 06.01.2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74
44. Janssen-Cilag International NV 2016. EUCTR2012-000601-74_WHOICTRP A 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. Zugriff 07.01.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000601-74-SE>

45. Dreyling M., Jurczak W., Jerkeman M., Silva R. S., Rusconi C., Trneny M., Offner F., Caballero D., Joao C., Witzens-Harig M., Hess G., Bence-Bruckler I., Cho S. G., Bothos J., Goldberg J. D., Enny C., Traina S., Balasubramanian S., Bandyopadhyay N., Sun S., Vermeulen J., Rizo A. & Rule S. 2015. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*.
46. Dreyling M., Jurczak W., Jerkeman M., Silva R. S., Rusconi C., Trneny M., Offner F., Caballero D., Joao C., Witzens-Harig M., Hess G., Bence-Bruckler I., Cho S. G., Bothos J., Goldberg J. D., Enny C., Traina S., Balasubramanian S., Bandyopadhyay N., Sun S., Vermeulen J., Rizo A. & Rule S. 2015. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study - Supplementary appendix. *Lancet*.
47. Janssen Cilag GmbH. 2015. Studie MCL3001_Nachberechnungen.
48. Pharmacyclics Inc. 2013. Clinical Study Report PCYC-1104-CA.
49. Pharmacyclics Inc 2016. NCT01236391 (clinicaltrials.gov) Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL) (PCYC-1104-CA). Zugriff 06.01.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01236391>
50. Pharmacyclics Inc 2016. EUCTR2010-022939-11 (CTEU) Multicenter phase 2 study of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Zugriff 06.01.2016. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022939-11>
51. Pharmacyclics Inc 2016. NCT01236391 (WHOICTRP) Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL) PCYC-1104-CA. Zugriff 06.01.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236391>
52. Wang M. L., Rule S., Martin P., Goy A., Auer R., Kahl B. S., Jurczak W., Advani R. H., Romaguera J. E., Williams M. E., Barrientos J. C., Chmielowska E., Radford J., Stilgenbauer S., Dreyling M., Jedrzejczak W. W., Johnson P., Spurgeon S. E., Li L., Zhang L., Newberry K., Ou Z., Cheng N., Fang B., McGreivy J., Clow F., Buggy J. J., Chang B. Y., Beaupre D. M., Kunkel L. A. & Blum K. A. 2013. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 369: 507-516.
53. Pharmacyclics Inc. 2014. Clinical Study Report MCL2001.
54. Janssen Research & Development LLC 2016. NCT01599949 (clinicaltrials.gov) A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. Zugriff 06.01.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599949>

55. Janssen Research & Development LLC 2016. NCT01599949_WHOICTRP A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. Zugriff 06.01.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599949>
56. Pharmacyclics Inc. 2014. Clinical Study Report Addendum - Final Analysis PCYC-1104-CA.
57. Pharmacyclics Inc. 2015. Clinical Study Report Addendum MCL2001.
58. 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: 3307-3313.
59. Janssen Cilag GmbH. 2015. Studie MCL2001_Nachberechnungen.
60. Janssen Cilag GmbH. 2015. Studie PCYC-1104_Nachberechnungen Unerwünschte Ereignisse.
61. Wang M. L., Rule S., Martin P., Goy A., Auer R., Kahl B. S., Jurczak W., Advani R. H., Romaguera J. E., Williams M. E., Barrientos J. C., Chmielowska E., Radford J., Stilgenbauer S., Dreyling M., Jędrzejczak W. W., Johnson P., Spurgeon S. E., Li L., Zhang L., Newberry K., Ou Z., Cheng N., Fang B., McGreivy J., Clow F., Buggy J. J., Chang B. Y., Beaupre D. M., Kunkel L. A. & Blum K. A. 2014. Single-Agent Ibrutinib Demonstrates Safety and Durability Of Response At 2 Years Follow-up In Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: Updated Results Of an International, Multicenter, Open-Label Phase 2 Study.
62. Pharmacyclics Inc. 2015. Protocol MCL3001 Amendment INT-3.
63. Pharmacyclics Inc. 2013. Protocol PCYC-1104-CA Amendment 3.
64. Janssen Research & Development LLC. 2013. Statistical Analysis Plan (SAP) PCYC-1104-CA.
65. Janssen Cilag GmbH. 2015. Studie PCYC-1104_Nachberechnungen QoL Subgruppen.
66. Janssen Cilag GmbH. 2014. Nachberechnungen OS, PFS, Subgruppen - PCYC-1104-CA.
67. Pharmacyclics Inc. 2012. Protocol MCL2001 Amendment INT-1.
68. Janssen Research & Development LLC. 2014. Statistical Analysis Plan (SAP) MCL2001.

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	
#*	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=MANTLE CELL LYMPHOMA	81
7	CT DOWN LYMPHOMA, MANTLE-CELL	34
8	FT=(MANTLE? CELL?, # # # LYMPHOM? OR MANTLE? ZONE?, # # # LYMPHOM?)	161
9	FT=MANTLE? ?, LYMPHOM?.	171
10	FT=(CENTROCYTIC? AND SMALL CELL? AND LYMPHOM?)/SAME SENT0	0
11	FT=MCL	138
12	6 TO 11	236
13	5 AND 12	4
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 [6]	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
14	ME60	25.476.439
15	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	376
16	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	211
17	15 TO 16	430

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
18	CT=MANTLE CELL LYMPHOMA	2142
19	CT DOWN LYMPHOMA, MANTLE-CELL	2142
20	FT=(MANTLE? CELL?, # # # LYMPHOM? OR MANTLE? ZONE?, # # # LYMPHOM?)	3935
21	FT=MANTLE? ?, LYMPHOM?.	4139
22	FT=(CENTROCYTIC? AND SMALL CELL? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	7
23	MCL/(CT; TI; AB)	7251
24	18 TO 23	9756
25	17 AND 24	104
26	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	89.599
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	398.843
28	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5067
29	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	98.883
30	CT=RANDOMIZATION	84.133
31	CT=DOUBLE BLIND STUDY	130.659
32	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	24.511
33	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.181
34	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1073
35	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6193
36	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6870
37	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	229
38	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
39	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	66804
40	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	44571
41	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.456.435
42	(32 TO 40) AND 41	35.162
43	26 TO 31 OR 42	666.462
44	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	398.843
45	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	421.395
46	PLACEBO/(TI; AB; CT)	171.435
47	44 TO 46	675.698

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
48	25 AND 43	6
49	25 AND 47	6
50	48 OR 49	8
51	DT=CLINICAL TRIAL	494.019
52	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	173.227
53	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.241
54	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	9.892.437
55	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD####.)	1.285.094
56	51 TO 55	9.896.362
57	25 AND 56	58
58	50 OR 57	58
59	58 AND LA=(ENGL; GERM)	56

a: Suchschritt 1-13: 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 [6]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
60	EM74	26.901.132
61	CT=IBRUTINIB	1290
62	TE=IBRUTINIB	818
63	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	1269
64	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	342
65	61 TO 64	1386
66	CT=MANTLE CELL LYMPHOMA	7546
67	CT DOWN LYMPHOMA, MANTLE-CELL	7546
68	FT=(MANTLE? CELL?, # # # LYMPHOM? OR MANTLE? ZONE?, # # # LYMPHOM?)	8407
69	FT=MANTLE? ?, LYMPHOM?.	8700
70	FT=(CENTROCYTIC? AND SMALL CELL? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	9
71	MCL/(TI; AB)	11.312

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
72	66 TO 71	16.935
73	65 AND 72	423
74	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	202.960
75	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	394.715
76	CT=OPEN STUDY	21239
77	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	17.640
78	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	17.947
79	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	708
80	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	50.416
81	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	21.631
82	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	1964
83	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
84	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	125.562
85	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	61540
86	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.859.084
87	(77 TO 85) AND 86	84.775
88	74 TO 76 OR 87	511.287
89	RANDOM?/(TI; AB)	1.026.072
90	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	359.113
91	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	162.648
92	89 TO 91	1.247.961
93	73 AND 88	61
94	73 AND 92	27
95	93 OR 94	72
96	CT=CLINICAL TRIAL	857.065
97	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	65.336
98	CT=CLINICAL STUDY	115.116
99	FT=(TRIAL? OR STUD?)/(CT; TI)	10.193.533
100	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)	3.903.560
101	96 TO 100	10.472.942
102	73 AND 101	322
103	95 OR 102	323

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
104	103 NOT SU=MEDLINE	313
105	104 AND LA=(ENGL; GERM)	310
106	CCTR93; ME60; EM74	53.259.068
107	59 OR 105	366
108	check duplicates: unique in s=107	322
109	105 AND 108	266
a: Suchschritt 1-59: Siehe Suche in Cochrane- und Medline-Datenbank.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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/FlowController/AcceptDisclaimer#_DEFANC_HOR
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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Dreyling et al. (2013): A phase 3 study of ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least 1 prior therapy	Endpunkte

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV*</i>		
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	Indikation
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	Indikation
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	Intervention
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, Indikation, Studientyp
5	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. 20-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Indikation
6	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics. 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	Indikation
7	Farrukh Awan Pharmacyclics 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	Indikation
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	Intervention, Indikation
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	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Indikation
11	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacocyclics. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	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	Indikation, 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	Studientyp
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	Studientyp
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, Indikation
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
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	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	Intervention, Indikation
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	Indikation
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	Population
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	Population

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studientyp
23	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	Indikation
24	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	Indikation
25	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, Indikation
26	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	Indikation
27	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	Intervention
28	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	Indikation, Intervention
29	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	Intervention
30	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. 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	Indikation, Intervention, Studientyp
31	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. 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
32	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. 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	Intervention
33	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclyics. 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	Indikation
35	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclyics. 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	Indikation
36	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclyics 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	Studientyp, Intervention
37	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclyics 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	Intervention
38	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	Intervention, Indikation
39	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
40	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	Intervention
41	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	Indikation
42	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
43	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
44	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Indikation
45	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
46	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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
47	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	Indikation
48	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	Indikation
49	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	Indikation
50	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
51	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	Population
52	Peter MacCallum Cancer Centre, A. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). 27-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Intervention
53	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, Studientyp
54	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. 13-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Indikation
55	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	Intervention, Indikation
56	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	Intervention, Indikation
57	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
58	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
59	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	Intervention, Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolisâ,,ç), in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Indikation
61	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
62	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
63	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
64	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	Intervention
65	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	Studientyp, Endpunkt
66	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide (Pomalystâ,,ç) and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Intervention, Indikation
67	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	Studientyp
68	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	Indikation
69	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 (RESONATEâ,,ç-2). 14-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Indikation
70	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	Indikation
71	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	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
72	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
73	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
74	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
75	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
76	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	Indikation
77	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	Intervention
78	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
79	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. 8-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Studientyp, Intervention
80	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	Indikation
81	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
82	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	Intervention, Indikation
EU Clinical Trials Register*		
83	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Intervention, Indikation, Studientyp

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Intervention
85	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15	Indikation
86	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
87	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
88	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	Phase Ib
89	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
90	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	Intervention
91	Pharmacyclics, I. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter phase 2 study of Bruton'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	Studientyp
92	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	Indikation
93	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	Indikation
94	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	Intervention, Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	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	Intervention, Indikation
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*		
96	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	Indikation, Studientyp
97	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	Intervention
98	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	Intervention, Studientyp
99	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, Intervention
100	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	Indikation, Intervention
101	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	Indikation, Studientyp
102	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	Indikation
103	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	Intervention
104	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	Indikation
105	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	Studientyp, Indikation, Population
106	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	Population, Studientyp

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	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	Population, Studientyp
108	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
109	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	Population
110	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
111	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
112	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
113	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	Population, Studientyp
114	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	Indikation, Studientyp
115	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
116	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
117	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, Indikation
118	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	Indikation, Studientyp, Intervention

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	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	Studientyp
120	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
121	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	Studientyp
122	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	Studientyp
123	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	Studientyp, Population
124	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
125	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	Indikation
126	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	Indikation
127	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
128	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	Indikation
129	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, Indikation
130	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
131	Pharmacocyclics. 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	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	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	Indikation
133	Plymouth Hospitals, N.H.S. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Studienpopulation
134	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
135	TG Therapeutics, I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib in Patients With B-cell Malignancies. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006485	Intervention, Indikation
136	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055924	Studientyp, Intervention
137	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	Indikation, Intervention
138	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
<p>* 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</p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten

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 hier für je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-135 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCL3001 nach CONSORT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Bewertung der Wirksamkeit von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus bei Patienten mit refraktärem und rezidivierendem Mantelzelllymphom (MCL; <i>Mantle Cell Lymphoma</i>), die mind. eine vorherige Rituximab beinhaltende Chemotherapie erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Bei Randomisierung wurde nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 oder 2 vs. ≥ 3) und <i>simplified MCL International Prognostic Index</i> (MIPI; geringes Risiko [0-3] vs. intermediäres Risiko [4-5] vs. hohes Risiko [6-11]) stratifiziert. Verblindung: offen Studienhorizont: n. a., da ereignisgesteuert Design: zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment INT-2 (07/2014) <ul style="list-style-type: none"> • Ermöglichung eines <i>Cross-over</i> von dem Temsirolimus-Arm in den Ibrutinib-Arm bei einer IRC-bestätigten Krankheitsprogression. • Update des Protokolls mit neuen, nebenwirkungsbezogenen Informationen und Nebenwirkungshinweisen. • Änderung der Analyse von PRO-Daten: Die Darstellung des EQ-5D-5L erfolgt anhand der mittleren Veränderung zur <i>Baseline</i>.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendement INT-1 (12/2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des Ausschlusskriteriums Erfordernis von Antikoagulanzen-therapien mit Warfarin um Vitamin K Antagonisten (z. B. Phenprocoumon) • Änderung des Ausschlusskriteriums. Patienten werden nicht ausgeschlossen, wenn sie eine begleitende Behandlung mit CYP2D6 Inhibitoren benötigen. <p>Amendment INT-3 (08/2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach klinischem Cut-off ist eine bestätigte Krankheitsprogression nicht mehr Voraussetzung, um aus den Temsirolimus-Arm in den Ibrutinib-Arm zu wechseln. Teilnehmer unter ärztlicher Überwachung dürfen den Therapiearm wechseln, wenn sie den sonstigen Einschlusskriterien entsprechen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • Diagnose von MCL geprüft und anerkannt durch ein zentrales Pathologie-Labor vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Morphologie und Expression von Zyklin-D1 in Verbindung mit einem B-Zell Marker (z. B. CD19, CD20 oder PAX15) und CD5 oder Nachweis von t(11:14) durch zytogenetische, FISH oder PCR ○ Falls ein Bericht eines lokalen Labors nicht verfügbar ist, muss die Diagnose, basierend auf den o. g. Kriterien, von einem zentralen Pathologie-Labor bestätigt werden • mind. eine vorherige Rituximab enthaltende Chemotherapie zur Behandlung von MCL. Separate Therapielinien werden als Einzel- oder Kombinationstherapien definiert, die entweder durch Fortschreiten der Krankheit oder durch ein > 6 Monate behandlungsfreies Intervall getrennt sind. • dokumentiertes Rezidiv oder Krankheitsprogression nach der letzten MCL-Behandlung • Mind. eine messbare Lymphknotenvergrößerung nach RRCML (<i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>)-Kriterien, welche mind. 1,5 cm in der Längsachse (ungeachtet der kurzen Achsenmessung) oder größer als 1,0 cm in der kurzen Achse (ungeachtet der Messung der Längsachse) ist und eindeutig messbar in zwei senkrechten Dimensionen. • ECOG PS 0 oder 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • hämatologische Werte (modifiziert nach Amendment INT-2): <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC \geq 1000 Zellen/mm³ unabhängig von Wachstumsfaktoren ○ Thrombozytenzahl \geq 75.000 Zellen/mm³ oder \geq 50.000 Zellen/mm³ bei Beteiligung des Knochenmarks ohne Transfusionsgabe ○ Hb \geq 8 g/dL ohne Transfusionsgabe • biochemische Werte (modifiziert nach Amendment INT-2): <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum Aspartattransaminase (AST/GOT) und Alanintransaminase (ALT/SGPT) < 3-fache des oberen Limits der Normalwerte (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN) ○ gesamt-Bilirubin \leq 1,5x ULN außer bei Gilbert's Syndrom oder nicht-hepatischen Ursprungs ○ Serum-Kreatinin \leq 2x ULN ○ Serum-Cholesterol (nüchtern) \leq 350 mg/dL ○ Serum-Triglyceride (nüchtern) \leq 400 mg/dL • Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen während und nach der Studie drei Monate eine sichere Verhütungsmethode verwenden. Einverständnis der Männer während und nach der Studie keinen Sperma zu spenden • Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Serum- (β-humanes chorionisches Gondaotropin [β-hCG]) oder Urinschwangerschaftstest in der <i>Screening</i>-Phase • Unterzeichnung eines <i>Informed Consent</i> (oder Unterzeichnung durch einen gesetzlichen Vertreter), um zu zeigen, dass sie den Zweck und das für die Studie erforderliche Vorgehen verstehen und einverstanden sind an dieser teilzunehmen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende kürzlich therapeutische Interventionen, jeweils vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nitrosoharnstoffe innerhalb von sechs Wochen ○ Chemotherapie innerhalb von drei Wochen ○ Antikörper zur Krebstherapie innerhalb von vier Wochen ○ Radio- oder Toxin-konjugierte Antikörpertherapie innerhalb von zehn Wochen ○ Strahlentherapie oder experimentelle Therapien innerhalb von drei Wochen ○ größere Operationen innerhalb von vier Wochen • frühere Behandlung mit Temsirolimus, mTOR Inhibitoren, Ibrutinib oder andere BTK-Inhibitoren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • bekanntes ZNS-Lymphom • Erhalt einer allogenen oder autologen blutbildenden Stammzelltransplantation ≤ 6 Monaten vor Randomisierung oder eine immunsuppressive Therapie oder eine aktive <i>Graft-versus-Host</i>-Reaktion • andere als MCL diagnostizierte oder behandelte maligne Erkrankungen, außer folgende: <ul style="list-style-type: none"> ○ maligne Erkrankung, die mit kurativer Intention behandelt wurde und keine Anzeichen einer aktiven Erkrankung für ≥ 3 Jahre ○ Adäquat behandelten Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo-maligna-Melanom ○ Adäquat behandeltes in situ Zervix-Karzinom (jeweils ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung) • Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung • Antikoagulanzen Therapie mit Warfarin oder äquivalenten Vitamin K Antagonisten erforderlich (modifiziert nach Amendment) • Erforderliche Behandlung mit einem starken CYP 3A4/5 Inhibitor (modifiziert nach Amendment) • 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>) • bekannte HIV-Infektion oder aktive Hepatitis C oder B Infektion oder jegliche unkontrollierte Infektion, die die Behandlung mit Antibiotika (i. v.) erfordert • stillende oder schwangere Frauen • jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder Dysfunktion eines Organsystems, die aus Sicht des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Studie gefährden könnten, die Absorption oder den Metabolismus der Ibrutinib Kapseln beeinträchtigen, oder das Studienergebnis unnötigem Risiko aussetzen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Martin Dreyling, MD</p> <p><u>Studienzentren in 21 Ländern:</u> Europa (78), Südkorea (5), Brasilien (4), Kanada (3), Taiwan (3), Kolumbien (2), Mexiko (2)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> ≤ 30 Tage vor Randomisierung</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p>A: Ibrutinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib (p. o.): 560 mg qd (4 Kapseln à 140 mg) <p>B: Temsirolimus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temsirolimus (i. v.) über 30-60 min.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zyklus 1: 175 mg an Tag 1, 8 und 15 ○ ab Zyklus 2: 75 mg an Tag 1, 8 und 15 <p>Ein Zyklus beträgt 21 Tage.</p> <p><u>Follow up-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (IRC) <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen (ORR: CR + PR) • OS • Einjahres-Überlebensrate (Anteil der Studienteilnehmer welche ein Jahr nach der Randomisierung am Leben sind) • Dauer des Ansprechens (CR oder PR) • Zeit bis zum Ansprechen (Studienteilnehmer mit CR/PR) • Zeit bis zur nächsten Behandlung • Pharmakokinetische Parameter • EQ-5D-5L (Mittlere Veränderung zur <i>Baseline</i>) • FACT-Lym (Zeit bis zur Verschlechterung) • Ressourcenverbrauch (<i>medical resource utilization</i>, MRU) • Identifizierung von Markern, die den BCR-Signalweg verändern oder alternative Signalwege aktivieren und Untersuchung des Zusammenhangs mit dem Ansprechen oder einer Resistenz gegenüber Ibrutinib. • potentielle Beziehung zwischen dem Ausmaß der Exposition von Ibrutinib und relevanten klinischen oder Biomarker-Informationen <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Arm A und B: <ul style="list-style-type: none"> ○ ECOG-Status: <i>Screening-Phase</i>, Tag 1 von jedem Zyklus, <i>End-of-Treatment-Visit</i> ○ Nebenwirkungen: kontinuierlich ○ Biomarker: jeweils Tag 1 von Zyklus 1, 2 und 3, <i>End-of-Treatment-Visit</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ MRU: kontinuierlich ○ Fragen zu PRO: Tag 1 von von jedem Zyklus, <i>End-of-Treatment-Visit, Follow-up-Phase</i> • für Arm A (Ibrutinib): <ul style="list-style-type: none"> ○ Pharmakokinetik: jeweils Tag 1 von Zyklus 1, 2 und 3 ○ Hämatologie: <i>Screening-Phase</i>, Tag 1 von von jedem Zyklus, <i>End-of-Treatment-Visit</i> • für Arm B (Temsirolimus): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämatologie: <i>Screening-Phase</i>, Tag 1, 8 und 15 von von jedem Zyklus, <i>End-of-Treatment-Visit</i> <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • Gesamtansprechen: Anteil der Studienteilnehmer., die CR oder PR erreichen • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • Einjahres-Überlebensrate: Anteil der Studienteilnehmer, die ein Jahr nach Randomisierung überlebt haben • Dauer des Ansprechens (CR oder PR): Dauer von der initialen Dokumentation des Ansprechens bis zur Krankheitsprogression oder Tod • Zeit bis zum Ansprechen (CR/PR): Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag des ersten dokumentierten Ansprechens • Zeit bis zur nächsten Behandlung: Tag der Randomisierung bis zur nächsten Lymphom-Behandlung außerhalb der Studie
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von 280 Teilnehmern (140 pro Arm) PFS: 178 Ereignisse nötig, um ein HR von 0,64 zwischen den Studienarmen nachzuweisen (einseitiges Signifikanzniveau = 0,025; Teststärke = 85 %)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Interimsanalyse geplant

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 oder 2 vs. ≥ 3) • <i>simplified MCL International Prognostic Index</i> (sMIPI; geringes Risiko [0-3] vs. intermediäres Risiko [4-5] vs. hohes Risiko [6-11])
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	
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 Bewertung der Wirksamkeit durch ein <i>Independent Review Committee</i> (IRC), dessen Mitglieder bezüglich der Studien-Behandlung 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Dauer des Ansprechens (CR oder PR): deskriptive Statistik • Anzahl der Studienteilnehmer, die ein Jahr überleben: Schätzung durch Kaplan-Meier-Kurven • MRU: deskriptive Statistik • Pharmakokinetik: deskriptive Statistik, nicht lineare <i>Mixed Effect</i> Modellierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Biomarker-Analysen: verschiedene statistische Methoden (parametrisch, nicht-parametrisch, univariat, multivariat, je nach Endpunkt)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progression (IRC-Beurteilung), nicht-stratifizierter Log Rank-Test Progression (Prüfarzt-Beurteilung) Zensierung von Patienten bei letzter Untersuchung ohne Krankheitsprogression vor Beginn einer Änderung der Therapie Beginn einer Folgetherapie wird LA Ereignis gewertet (IRC-Beurteilung) <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zensierung von <i>Cross-over</i>-Patienten bei Wechsel in den Ibrutinib-Arm <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht Ethnizität geographische Region Alter ECOG <i>simplified</i> MIPI Anzahl der Vortherapien Extranodalbefall Krankheitsstadium vorherige Behandlung mit Bortezomib Tumormasse (<i>Bulky Disease</i>) Histologie Refraktäre Erkrankung
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 280 A: n = 139 B: n = 141</p> <p>b) n = 278 A: n = 139 B: n = 139</p> <p>c) n = 280 A: n = 139 B: n = 141</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>A: n = 74</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression oder rezidiv: n = 55 • Nebenwirkung: n = 9 • Tod: n = 6 • Prüfarztentscheidung: n = 0 • Abbruch durch Studienteilnehmer: n = 4 <p>B: n = 126</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention nie erhalten (n = 2) • Intervention abgebrochen (n = 124): • Krankheitsprogression oder rezidiv: n = 58 • Nebenwirkung: n = 36 • Tod: n = 8 • Prüfarztentscheidung: n = 6 • Abbruch durch Patienten: n = 16
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 03.12.2012</p> <p>Studienende: 22.04.2015 (<i>data Cut-off</i>)</p> <p>Langzeit-Nachbeobachtung: laufend</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanintransaminase; ANC: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten; AST: Serum Aspartattransaminase; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; CR: <i>Complete Response</i> (komplettes Ansprechen); CRi: CR mit unvollständiger Knochenmark Erholung; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HR: <i>Hazard-Ratio</i>; MCL: Mantelzelllymphom; MIPI: <i>MCL International Prognostic Index</i>; MRU: <i>Medical Resource Utilization</i>; i. v.: intravenös; n. a.: nicht anwendbar; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PCR: <i>Polymerase Chain Reaction</i>; PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); p. o.: per os; PR: <i>Partial Response</i> (partielle Ansprechen); PS: <i>Progression Score</i>; RRCML: <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i></p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar. Quelle CSR MCL3001 [24].

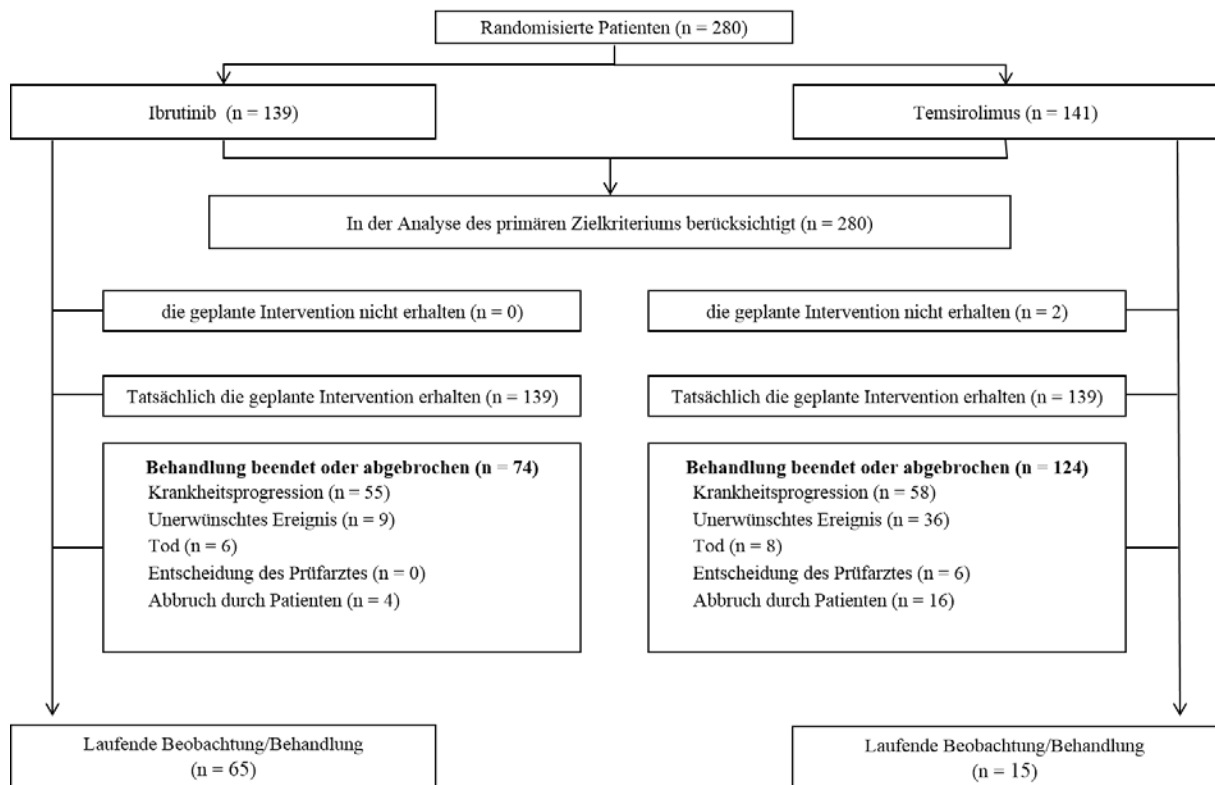


Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1104-CA nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantel-Cell Lymphoma</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Ibrutinib als Monotherapie bei Patienten mit refraktärem Mantelzell Lymphom (MCL), welche eine vorherige Bortezomib-Therapie erhalten haben oder Bortezomib-naiv sind.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Trotz guter therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten einer MCL-Erkrankung durch Kombinations-Chemotherapien und intensiven Chemo-Immuntherapien gefolgt von Stammzelltransplantation, stellt eine Therapie-Resistenz oder Intoleranz eine Herausforderungen für die Behandlung von rezidivierenden oder refraktären Patienten dar. MCL zählt zu den malignen Erkrankungen der B-Lymphozyten, wobei sich gezeigt hat, dass die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) eine bedeutende Funktion in dem B-Zell-Rezeptor-Signalweg einnimmt.</p> <p>Ibrutinib ist ein oraler kovalenter Inhibitor der BTK, welcher die Tumor-Aktivität reduziert.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • MCL-Diagnose mit einer CyclinD1-Überexpression oder t(11;14) und einem Lymphknoten-Durchmesser ≥ 2 cm • eine bis fünf MCL-Vortherapien, auf welche nicht angesprochen wurde oder die Krankheit progredient verlaufen ist • ECOG PS ≤ 2 • gute Organfunktionen • absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 0,75 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$, außer es liegt eine Knochenmarksinfiltration vor • Keine Beschwerden beim Schlucken der Kapseln <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige Chemotherapie < 3 Wochen, Nitrosoharnstoffe < 6 Wochen, Krebs-Antikörper < 4 Wochen, Radio- oder Toxin-Immunkonjugat < 10 Wochen, Radiotherapie < 3 Wochen, größere chirurgische Eingriffe < 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation • vorherige Ibrutinib-Einnahme oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • vorherige maligne Erkrankung innerhalb der letzten Jahre, ausgenommen Basalzellkarzinome und Plattenepithelzellkarzinome der Haut oder Carcinoma <i>in situ</i> der Cervix

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lymphom des zentralen Nervensystems • jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder organische Dysfunktion, die nach Meinung der Studienärzte die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden könnte, die Absorption oder Metabolisierung von Ibrutinib beeinträchtigen oder das Studienziel Studienintervention interferieren könnte • klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte oder kontrollierte Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt < 6 Monate vor dem <i>Screening</i> oder Stufe 3 oder 4 der <i>New York Heart Association Functional Classification</i> • EKG-Auffälligkeiten, einschließlich Linksschenkelblock, Atrioventrikulärer Block 2. Typ II und 3. Grades, Bradykardie oder QT-Intervall ≤ 500 ms • Malabsorptions -Syndrom oder gastrointestinale Erkrankungen oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische Colitis ulcerosa, symptomatische chronisch entzündliche Darmerkrankungen, oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss • virale Immunschwäche oder eine Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) oder jegliche Infektionserkrankung • Schwangerschaft und Stillzeit • nicht-Übereinstimmung von der Benutzung von Kontrazeption während der Studiendauer und für 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (für Studienteilnehmer im geschlechtsreifen Alter relevant) • Auffälligkeiten in den Laborwerten: <ul style="list-style-type: none"> ○ absolute Anzahl der Neutrophilen (ANC) <750 Zellen/mm³ ($0,75 \times 10^9/l$), außer es liegt eine Knochenmarksinfiltration vor ○ Thrombozytenanzahl <50.000 Zellen/mm³ ($50 \times 10^9/l$) unabhängig von Transfusionen, außer es liegt eine Knochenmarksinfiltration vor ○ Asparat-Aminotransferase (AST/SGOT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT) ≥ 3.0 x wie die Obergrenze der Normalwerte <p>Die Auswahl der Studienteilnehmer basierte auf vorheriger Bortezomib-Therapie (ja vs. nein).</p> <p>Die Studie wurde in 18 Studienzentren, in Deutschland (n = 2), Polen (n = 3), USA (n = 9) und dem Vereinigten Königreich (n = 4) durchgeführt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Klassifizierung:</p> <p>A: Studienteilnehmer welche bisher mit Bortezomib behandelt wurden (≥ 2 Zyklen, Mono- oder Kombinationstherapie)</p> <p>B: Studienteilnehmer welche bisher nicht mit Bortezomib behandelt wurden (< 2 Therapiezyklen oder keine Bortezomib-Vortherapie)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Studienteilnehmer: Ibrutinib (p. o.): 560 mg/qd ab d 1-28 eines 28 d-Zyklus, bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptablen Nebenwirkungen. Einnahme mind. 30 Min. vor, oder 120 Min. nach einer Mahlzeit</p>
5	Spezifisches Studienziel	Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib bei Patienten mit MCL, die entweder refraktär oder rezidivierend gegenüber mindestens einer vorherigen Therapie waren und welche somit Ibrutinib als (mind.) Zweitlinientherapie erhalten, evaluiert werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte: <u>Gesamtansprechrate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • partielles oder komplettes Ansprechen nach den <i>Revised International Working Group Criteria for non-Hodgkin's lymphoma</i>. Zusätzliche Evaluation durch ein <i>Independent Central Review Vendor (BioClinica)</i> (ICRV), anhand von Computertomographien (CT) und Positronen-Emissions-Tomographien (PET), Knochenmarkbiopsie-Proben, Magen-Darm-Biopsie-Proben (insofern eine durchgeführt wurde) und klinischen Daten. • das Tumorassessment wurde während des <i>Screenings</i> (mittels CT der Brust, des Abdomen, des Becken und ggf. von weiteren betroffenen Krankheitsarealen; PET; Knochenmarkbiopsie), zum 3., 5. und 7. Zyklus sowie anschließend im Abstand von drei Zyklen bis zur Krankheitsprogression durchgeführt (mittels CT). Eine PET war obligatorisch für die Bestätigung eines kompletten Ansprechens. <p>Sekundäre Endpunkte: <u>Ansprechdauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von erstem Ansprechen (Kriterien s. Gesamtansprechrate) bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten rezidivierenden oder progressiven Erkrankung <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt eines dokumentierten Ansprechens (CR oder PR; Kriterien s. Gesamtansprechrate) <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis Lymphomprogression oder Tod <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache <p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen (<i>National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events; 4.0</i>) <p>Weitere Endpunkte: <u>ECOG Performance-Status</u> <u>Lebensqualität (EORTC QLQ-30)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Simon's Zwei-Stufen-Design:</p> <p><i>Erste Rekrutierungskohorte:</i></p> <p><u>Kohorte A:</u> Ansprechrate $\leq 15\%$ (es wurde dabei vorausgesetzt, dass mind. 5 von 25 Teilnehmern ansprechen müssen). Geschätzte Fallzahlgröße von 50 Studienteilnehmern, um mit einer Teststärke von 80 % (einseitiger α-Level: 0,01) einen Unterschied in der Ansprechrate von 15 % vs. 35 % zu erreichen.</p> <p><u>Kohorte B:</u> Ansprechrate $\leq 20\%$ (es wurde dabei vorausgesetzt, dass mind. 6 von 25 Teilnehmern ansprechen müssen). Geschätzte Fallzahlgröße von 65 Studienteilnehmern, um mit einer Teststärke von 91 % (einseitiger α-Level: 0,01) einen Unterschied in der Ansprechrate von 20 % vs. 40 % zu erreichen.</p> <p><u>Interim Analyse zur Futility</u> gemäß der Regularien des Simon's Zwei-Stufen-Designs für einen Studienabbruch oder eine Fortführung (Kohorte A: n = 20; Kohorte B: n = 31). In jeder Gruppe wurde die geforderte Erfolgsquote erreicht und die Studie konnte in die zweite Rekrutierungsphase überführt werden.</p> <p><i>Zweite Rekrutierungskohorte:</i></p> <p>Rekrutierung weiterer Studienteilnehmer, bis geplante Fallzahl erreicht wurde. Finale Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer: 115</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	K. A.
9	Verblindung	<i>Open Label</i> Studie: Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Für Bewertung der Zielkriterien	<p><u>Allgemein:</u></p> <p>Zielkriterien, die sich auf eine Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis beziehen (<i>Time to Event</i>): Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Alle statistischen Test waren zweiseitig mit $\alpha = 0,05$</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>95 %-KI mit zweiseitigem Signifikanzniveau ($\alpha = 0,05$)</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <p>ECOG PS, Lebensqualität: Veränderung von <i>Baseline</i>.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern: n = 115</p> <p><u>Kohorte A:</u> n = 50</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein Erhalt der Intervention: <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 2: schneller progredienter Krankheitsverlauf • Erhalt der Intervention: n = 48 <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 26: Studienabbruch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gründe für Studienabbruch: n = 17 Krankheitsprogression n = 2 Entscheidung des Arztes n = 5 Nebenwirkungen n = 2 Widerruf der Einwilligung</p> <p><u>Kohorte B:</u> n = 65 (n = 58: Keine Bortezomib-Vortherapie, n = 7: < 2 Therapiezyklen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein Erhalt der Intervention: <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 1: schneller progredienter Krankheitsverlauf ○ n = 1: administrative Gründe • Erhalt der Intervention: n = 63 <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 39: Studienabbruch <p>Gründe für Studienabbruch: n = 32 Krankheitsprogression n = 1 Entscheidung des Arztes n = 4 Nebenwirkungen n = 2 Widerruf der Einwilligung</p> <p>Gründe für Studienabbruch (Kohortenübergreifend): n = 50 Krankheitsprogression n = 7 Entscheidung des Patienten oder Arztes n = 8 Nebenwirkungen</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: 15.02.2011 bis 21.03.2012 • klinisches <i>Cut off</i> Datum für primäre Analyse: 26.12.2012 • mediane Zeit des <i>Follow-up</i>: 15,3 Monate (1,9 Monate – 22,3 Monate)
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Gesamte Studienpopulation:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 68 (40-84) <p><u>Geschlecht (Anzahl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 85 (77 %) • weiblich: 26 (23 %) <p><u>ECOG PS (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 oder 1: 99 (89 %) • 2: 11 (10 %) • > 2: 1 (1 %) <p><u>Vortherapien (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 3 (1-5) • ≥ 3: 61 (55 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Art der Vortherapie (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD: 33 (30 %) • Stammzelltransplantation: 12 (11 %) • Lenalidomid: 27 (24 %) • Rituximab oder Rituximab-beinhaltendes Regime: 99 (89 %) <p><u>simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • geringes Risiko: 15 (14 %) • mittleres Risiko: 42 (38 %) • hohes Risiko: 54 (49 %) <p><u>Tumor-Masse > 10 cm (Anzahl):</u> 9 (8 %)</p> <p><u>Mind. einen Knoten ≥ 5 cm (Anzahl):</u> 43 (39 %)</p> <p><u>Refraktäre Erkrankung (Anzahl):</u> 50 (45 %)</p> <p><u>Fortgeschrittene Erkrankung (Anzahl):</u> 80 (72 %)</p> <p>Kohorte A:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 69 (40-84) <p><u>Geschlecht (Anzahl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 39 (81 %) • weiblich: 9 (19 %) <p><u>ECOG PS (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 oder 1: 46 (96 %) • 2: 2 (4 %) • >2: 0 <p><u>Vortherapien (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 3 (1-5) • ≥ 3: 30 (62 %) <p><u>Art der Vortherapie (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD: 15 (31 %) • Stammzellentransplantation: 4 (8 %) • Lenalidomid: 18 (38 %) • Rituximab oder Rituximab-beinhaltendes Regime: 43 (90 %) <p><u>Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • geringes Risiko: 6 (12 %) • mittleres Risiko: 18 (38 %) • hohes Risiko: 24 (50 %) <p><u>Tumor-Masse > 10 cm (Anzahl):</u> 3 (6 %)</p> <p><u>Mind. einen Knoten ≥ 5 cm (Anzahl):</u> 17 (35 %)</p> <p><u>Refraktäre Erkrankung (Anzahl):</u> 23 (48 %)</p> <p><u>Fortgeschrittene Erkrankung (Anzahl):</u> 31 (65 %)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kohorte B:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 66 (46-83) <p><u>Geschlecht (Anzahl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 46 (73 %) • weiblich: 17 (27 %) <p><u>ECOG PS (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 oder 1: 53 (84 %) • 2: 9 (14 %) • >2: 1 (1 %) <p><u>Vortherapien (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 2 (1-5) • ≥ 3: 31 (49 %) <p><u>Art der Vortherapie (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD: 18 (29 %) • Stammzellentransplantation: 8 (13 %) • Lenalidomid: 9 (14 %) • Rituximab oder Rituximab-beinhaltendes Regime: 56 (89 %) <p><u>simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • geringes Risiko: 9 (14 %) • mittleres Risiko: 24 (38 %) • hohes Risiko: 30 (48 %) <p><u>Tumor-Masse > 10 cm (Anzahl): 6 (10 %)</u></p> <p><u>Mind. einen Knoten ≥ 5 cm (Anzahl): 26 (41 %)</u></p> <p><u>Refraktäre Erkrankung (Anzahl): 27 (43 %)</u></p> <p><u>Fortgeschrittene Erkrankung (Anzahl): 49 (78 %)</u></p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt. Alle Studienteilnehmer, die bezüglich einer Bortezomib-Vortherapie in Kohorten eingeteilt wurden, erhielten die gleiche Intervention mit Ibrutinib.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Es wurden die Studienergebnisse von allen Studienteilnehmern ausgewertet. All Treated-Population Set: 111 Safety-Population Set: 111
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	<p>Ergebnisse:</p> <p>Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.</p> <p>Geschätzte Effektgröße:</p> <p>Die Effektgrößen wurden anhand der ursprünglich geplanten Studienpopulation pro Kohorte geschätzt. Anhand dessen ergaben sich folgende Ergebnisse: siehe Item 7.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
18	Zusätzliche Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Für das primäre Zielkriterium (Gesamtansprechrates) wurden Analysen für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Bortezomib-naive vs. Vortherapie mit Bortezomib • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Ethnizität (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch) • Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) • <i>simplified</i> MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5]; vs. hohes Risiko [6-11]) • <i>Baseline</i> ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2) • fortgeschrittene Erkrankung zur <i>Baseline</i> (extranodal und/oder Knochenmarksbefall) (ja vs. nein) • Tumor-Masse (größter Durchmesser) (≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm) • blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein) • refraktäre Erkrankung (ja vs. nein) • vorherige <i>High Intensity Therapy</i> (Stammzellentransplantation, Hyper-CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie) (ja vs. nein) • vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein) • Region (US vs. Europe)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Im Laufe der Studiendauer traten folgende unerwünschte Ereignisse auf:</p> <p>Gesamtzahl UE: 111 (100 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 98 (88,3 %) <p>Gesamtzahl SUE: 62 (55,9 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 28 (25,2 %) <p>UE mit Schweregrad ≥ 3: 84 (75,7 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 49 (44,1 %) <p>Studienabbruch: 10 (9 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 4 (3,6 %) <p>Todesfälle gesamt: 16 (14,4 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 2 (1,8 %)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<ul style="list-style-type: none"> • die orale Gabe von Ibrutinib, einmal täglich 560 mg, induzierte eine Ansprechrates von 68 %, über eine mediane Dauer von 17,5 Monaten. • die unerwünschten Ereignisse sind therapeutisch gut beherrschbar und zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil, im Vergleich zu dem Spektrum von bereits zugelassenen Therapien auf. 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • vergleichbare Ansprechraten sind nur im Rahmen von intensiven Kombinations-Chemotherapien zu beobachten, wie ESHAP, MINE, Hyper-CVAD und R-ICE, welche auch eine hohe Myelotoxizität aufweisen. • weiterhin zeigen Salvage Therapien mit konventionellen Dosierungen zudem meistens nur moderate Ansprechraten und eine kurz anhaltende Remission auf.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nicht zutreffend
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

a: nach TREND 2004 (Des Jarlais *et al.*, 2004).

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar. Quelle CSR PCYC-1104-CA [48]

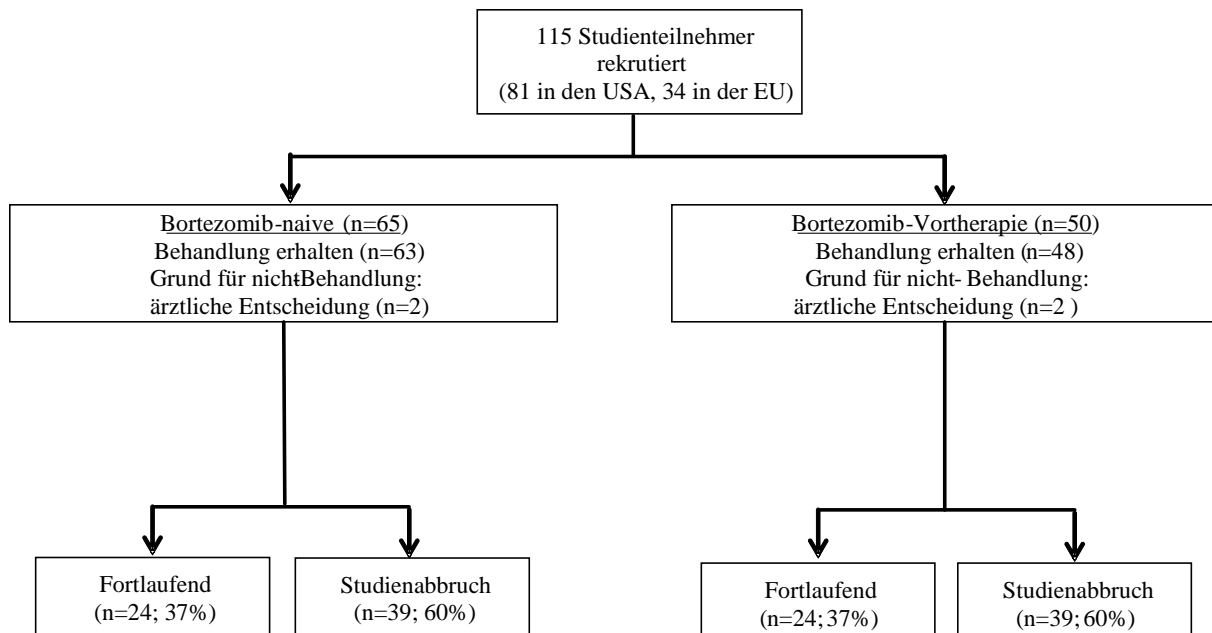


Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCL2001 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Mantle cell Lymphoma Who Progress after Bortezomib Therapy</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Ibrutinib bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL), welche mind. eine Rituximab-basierte Chemotherapie erhalten haben und deren Krankheit nach einer Bortezomib-Therapie progredient ist</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>MCL ist ein seltener und unheilbarer Subtyp des Non-Hodgkin-Lymphoms. Trotz guter therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten einer MCL-Erkrankung durch Kombinations-Chemotherapien und intensive Chemo-Immuntherapien gefolgt von Stammzelltransplantation, stellt eine Therapie-Resistenz oder Intoleranz eine Herausforderungen für die Behandlung von rezidivierenden oder refraktären Patienten dar. Neben Temsirolimus stellt Ibrutinib seit 2014 die einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption für refraktäre/ rezidivierende MCL-Patienten dar. Ibrutinib ist ein selektiver, irreversibel bindender <i>small molecule</i>-Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Die BTK nimmt eine bedeutende Funktion im B-Zell-Rezeptor-Signalweg ein, der an der Pathogenese des MCL beteiligt ist. Durch die Hemmung der BTK überwindet Ibrutinib die Retention von malignen B-Zellen in dem für sie günstigen Mikromilieu und kann dadurch die Pathogenese der MCL unterbrechen.</p> <p>Ibrutinib hat 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.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • MCL-Diagnose, bestätigt durch eine zentrale Prüfung vor dem Einschluss • mind. eine vorherige Rituximab-basierte Chemotherapie • mind. zwei Zyklen einer Bortezomib-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) und eine dokumentierte Krankheitsprogression während oder nach der Bortezomib-Therapie (basierend auf den <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>) • ECOG PS ≤ 2 • absolute Neutrophilzahl $\geq 750/\text{mm}^3$ unabhängig von der Gabe von Wachstumsfaktoren • Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mm}^3$ unabhängig von der Gabe von Transfusionen • Alanin-Aminotransferase und Aspartat Aminotransferase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>$\leq 2,5 \times \textit{upper limit of normal (ULN)}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt Bilirubin $\leq 1,5 \times \textit{ULN}$ (sofern der Bilirubinanstieg durch das Gilbert's Syndrom bedingt oder von nicht-hepatischem Ursprung ist) • Serumkreatinin $\leq 2 \times \textit{ULN}$ oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $\geq 30 \textit{ mL/min}$ • gebärfähige Frauen und sexuell aktive Männer: Durchführung effektiver Kontrazeption entsprechend lokaler Regulationen während und nach der Studie (1 Monat für Frauen und 3 Monate für Männer) <ul style="list-style-type: none"> ○ Männer dürfen während der Studie sowie für 3 Monate nach Erhalt der letzten Gabe der Studienmedikation kein Sperma spenden ○ Gebärfähige Frauen: Negativer Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) beim Screening • Unterzeichnung eines <i>Informed Consent</i> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige Chemotherapie, Radiotherapie oder andere Prüf-arzneimittel innerhalb von 3 Wochen, Nitrosoharnstoffe innerhalb von 6 Wochen, therapeutische Krebs-Antikörper oder größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen, Radio- oder Toxin-Immunkonjugate innerhalb von 10 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • vorherige Behandlung mit Ibrutinib oder anderen BTK-Inhibitoren • mehr als fünf vorherige Therapielinien • Lymphom des zentralen Nervensystems • diagnostizierte oder behandelte maligne Erkrankungen mit Ausnahme von MCL, bis auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ maligne Neoplasie behandelt mit kurativer Intention und im nicht aktiven Stadium ≥ 3 Jahre vor der ersten Gabe der Studienmedikation mit einem geringen Risiko eines Wiederauftretens, nach Einschätzung des behandelnden Arztes Adäquat behandelte weißer Hautkrebs oder Lentigo Maligna ohne Krankheitsanzeichen ○ Adäquat <i>in situ</i> behandelte Gebärmutterhalskrebs ohne Krankheitsanzeichen • Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb 6 Monate vor der ersten Gabe der Studienmedikation • erforderliche Antikoagulation mit Warfarin oder einem äquivalenten Vitamin K Antagonisten (z. B. Phenprocoumon) oder erforderliche Behandlung mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren • klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen wie unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzfehler oder Myokardinfarkt innerhalb 6 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings, oder jede andere Herzerkrankung Stadium 3 oder Stadium 4 gemäß der <i>New York Heart Association Functional Classification</i> • bekannte HIV-Infektion oder aktive Infektion mit dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hepatitis C- (HCV) oder Hepatitis B-Virus (HBV), oder jede unkontrollierte aktive systematische Infektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft und Stillzeit, Planung einer Schwangerschaft innerhalb des ersten Monats nach der letzten Dosis der Studienmedikation; für Männer: Zeugung eines Kindes während, sowie 3 Monate nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation • jede lebensbedrohende Krankheit, Erkrankung oder organisch systemische Dysfunktionalität, die nach Meinung des Prüf- arztes die Sicherheit des Studienteilnehmers beein- trächtigen könnte, die Absorption oder den Metabolismus von Ibrutinib- Kapseln stören oder die Studienergebnisse gefährden <p>Die Studie wurde in 38 Studienzentren, in Belgien (n = 1), Frank- reich (n = 2), Israel (n = 6), Polen (n = 1), Russland (n = 4), UK (n = 2) und USA (n = 22), durchgeführt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Alle Studienteilnehmer: Ibrutinib (p. o.): 560 mg/qd, durchgehend, 21 d-Zyklus. Ein- nahme morgens, mind. 30 Min. vor oder mind. 120 Min. nach einer Mahlzeit</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib bei Patienten mit MCL, welche mind. eine Rituximab- basierte Chemotherapie erhalten haben und während oder nach mind. zwei Zyklen einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Bortezomib eine dokumentierte Krankheitsprogression hatten, untersucht werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte: <u>Gesamtansprechrate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Partielles oder komplettes Ansprechen nach den <i>Revised International Working Group Criteria for Malignant Lym- phoma</i>, erfasst durch das <i>Independent Review Committee (IRC)</i> <p>Sekundäre Endpunkte: <u>Ansprechdauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten progressiven Erkrankung oder Tod, je nachdem welches zuerst eintritt <p><u>Zeit bis zum Ansprechen/ bestes Ansprechen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt eines dokumentierten Ansprechens/besten An- sprechens (CR oder PR) <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem welches zuerst eintritt <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod <p><u>Nebenwirkungen:</u></p>

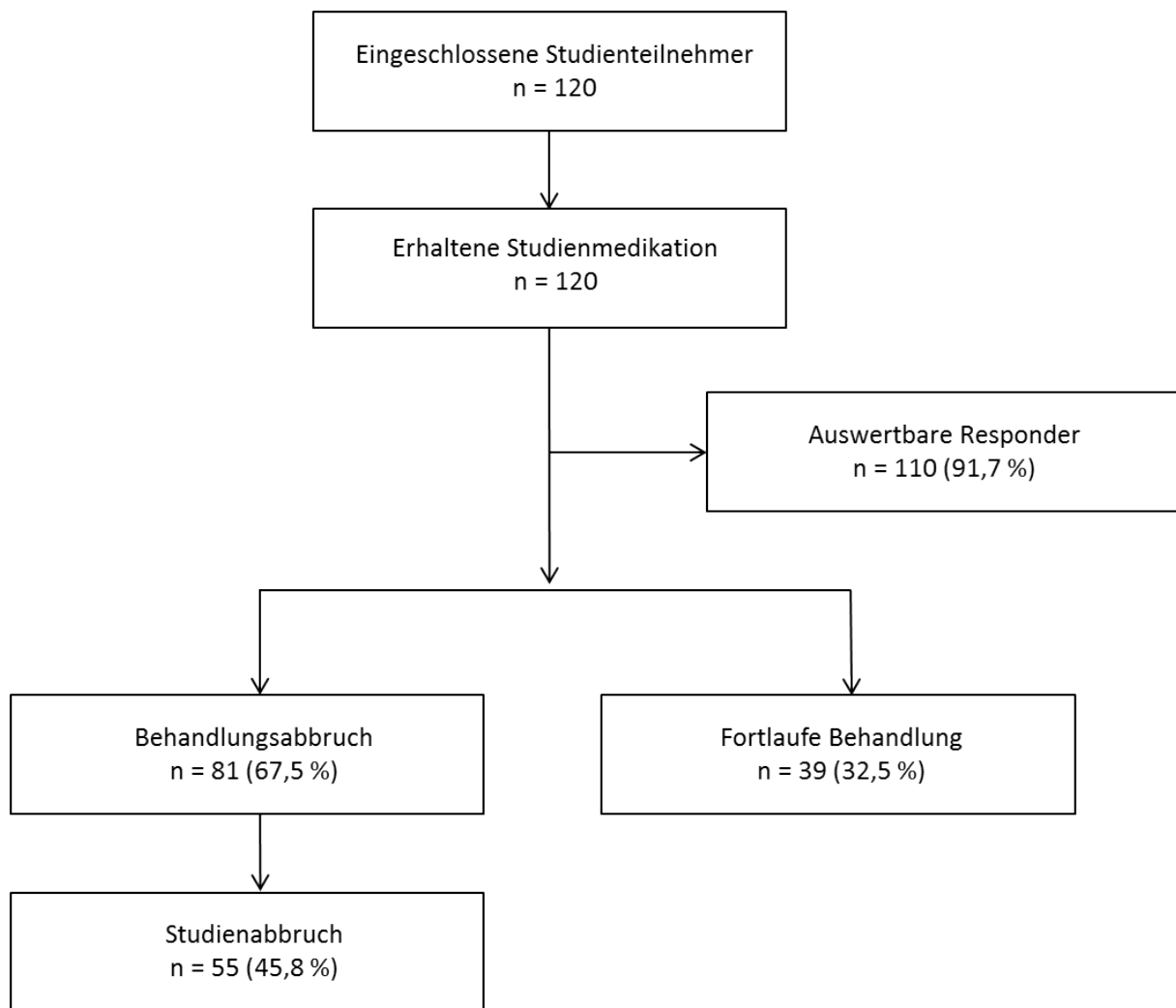
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen (<i>National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events; 4.0</i>) <u>Weitere Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> FACT-Lym: Mittlere Veränderung der Lym-Subskala des FACT-Lym-Instruments zur <i>Baseline</i> für jede <i>PostBaseline</i>-Erfassung, mittlere Veränderung des FACT-Lym-Trial <i>Outcome Index Score (TOI)</i> und des FACT-G Scores zur <i>Baseline</i> EQ-5D-5L: Mittlere Veränderung zur <i>Baseline</i> des EQ-5D-5L Index-Werts für jede <i>PostBaseline</i>-Erfassung
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Die Fallzahl dieser Studie basiert auf der Annahme, dass die Gesamtansprechrates für Ibrutinib 56 % beträgt. Ausgehend von der weitergehenden Phase 2 Studie, PCYC-1104-CA war dies die niedrigste, beobachtete Ansprechrates aller Subgruppen. Bei einer Anzahl von 101 Studienteilnehmern wurde davon ausgegangen, dass mit einer Power von 90 % bei einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 die Gesamtansprechrates der Studie MCL2001 40% oder höher betrug.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	K. A.
9	Verblindung	<i>Open Label</i> Studie: Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte 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	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> Binomische Verteilungsannäherung, 95 %-KI mit Signifikanzniveau ($\alpha = 0,025$), Ablehnung wenn KI > 40 % <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum Ansprechen/ bestes Ansprechen: Deskriptive Beschreibung für Studienteilnehmer mit CR oder PR Ansprechdauer, Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben: Kaplan-Meier Methode <u>Weitere Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> FACT-Lym: Deskriptive Statistik; Kaplan-Meier Methode EQ-5D-5L: Deskriptive Statistik, fehlende Werte werden nach der <i>Last-Observation-carried-forward</i>-Methode imputiert
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern: n = 120 <ul style="list-style-type: none"> kein Erhalt der Intervention: n = 0 <i>all treated</i> Population: n = 120 <ul style="list-style-type: none"> Erhalt der Intervention: n = 120

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ n = 39 Laufende Behandlung ○ n = 81 Behandlungsabbruch <p>Gründe für Behandlungsabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 53 Krankheitsprogression oder Rückfall n = 8 Nebenwirkungen n = 0 <i>Lost to follow-up</i> n = 3 Entscheidung des Arztes oder Sponsors n = 0 Schwangerschaft n = 8 Tod n = 9 Verweigerung weiterführender Behandlung mit der Studienmedikation per Protokoll <p><i>all-enrolled Population: n = 120</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 65 Teilnahme in der Studie ○ n = 55 Studienabbruch <p>Gründe für Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 10 Widerruf der Einwilligung n = 1 <i>Lost to follow-up</i> n = 0 Entscheidung des Sponsors n = 44 Tod
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: 30 Tage • klinisches <i>Cut off</i> Datum für primäre Analyse: 29.04.2014 • mediane Zeit des <i>Follow-up</i>: 14,9 Monate (0,6 Monate – 20,9 Monate)
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Gesamte Studienpopulation:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (Spanne): 66,7 (35-85) <p><u>Geschlecht (Anzahl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 104 (86,7 %) • weiblich: 16 (13,3 %) <p><u>ECOG PS (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 42 (35,0 %) • 1: 67 (55,8 %) • 2: 11 (9,2 %) <p><u>Vortherapien (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (Spanne): 2,66 (1-8) • 1-2: 63 (52,5 %) • 3-5: 56 (46,7 %) • > 5: 1 (0,8 %) <p><u>Art der Vortherapie (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Operativer Eingriff (Krankheitsbezogen): 29 (24,2 %) • Strahlentherapie: 28 (23,3 %) <p>Systemische Vortherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib: 120 (100,0 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab: 120 (100,0 %) • Alkylator: 118 (98,3 %) • Anthracyclin: 108 (90,0 %) • Vinca-Alkaloide: 100 (83,3 %) • CHOP/R-CHOP: 48 (40,0 %) • Stammzelltransplantation: 40 (33,3 %) • Lenalidomid: 23 (19,2 %) • Hyper-CVAD: 19 (15,8 %) • Purinanalogon: 16 (13,3 %) <p><u>simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • geringes Risiko: 28 (23,7 %) • mittleres Risiko: 57 (48,3 %) • hohes Risiko: 33 (28,0 %) <p><u>Zeit seit initialer Diagnose bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 120 • Median (Spanne): 53,72 (6,8-189,6) <p><u>Therapiefreies Intervall zwischen letzter Vortherapie und erster Dosis der Studienmedikation (Monate)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 120 • Median (Spanne): 3,10 (0,5-62,5)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	All Treated-Population Set: 120 Safety-Population Set: 120
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	Ergebnisse: Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Subgruppenanalysen: Folgende Subgruppen wurden analysiert: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Ethnizität (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch) • Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) • <i>simplified MCL international prognostic index</i> (MIPIb) (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5] vs. hohes Risiko [6-11]) • <i>Baseline</i> ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2) • Extranodalbefall zur <i>Baseline</i> (ja/nein) • vorherige Lenalidomid-Therapie (ja/nein) • Region (US vs. Europe)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Histologie (blastoid vs. nicht-blastoid) • Tumor-Masse (größter Durchmesser des Lymphknoten ≥ 5 cm vs. < 5 cm) • Krankheitsstadium (IV vs. I-III)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Im Laufe der Studiendauer traten folgende unerwünschte Ereignisse auf:</p> <p>Gesamtzahl UE: 115 (95,8 %)</p> <p>Gesamtzahl SUE: 59 (49,2 %)</p> <p>UE mit Schweregrad ≥ 3: 87 (72,5 %)</p> <p>Behandlungsabbruch: 81 (67,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch aufgrund von UE: 20 (16,7 %) <p>Todesfälle gesamt: 23 (19,2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod aufgrund von UE: 14 (11,7 %)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<ul style="list-style-type: none"> • Die orale Gabe von Ibrutinib führte zu einem schnellen (Median des besten Ansprechens: 2,1 Monate) und dauerhaften (Median der Gesamtansprechdauer: 14,9 Monate) Ansprechen • Die primäre Effektivitätsanalyse zeigt eine Gesamtansprechrate von 62,7 %, mit einem kompletten Ansprechen von 20,9 %, über eine mediane Behandlungsdauer von ungefähr 8,0 Monaten • Das mediane progressionsfreie Überleben basierend auf der IRC Erfassung betrug 10,5 Monate und die 18-monatige Überlebensrate 61 %. • Die unerwünschten Ereignisse stimmen mit denen von anderen klinischen Studien, die Ibrutinib verabreichten, einschließlich PCYC-1104-CA, überein. • Die unerwünschten Ereignisse sind therapeutisch gut beherrschbar und zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil, im Vergleich zu dem Spektrum von bereits zugelassenen Therapien auf. 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.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nicht zutreffend
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 den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar. Quelle CSR MCL-2001 [53]



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 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL3001

Studie: MCL3001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll [62]	A
Studienbericht [24]	B
Studienregister: clinicaltrials.gov, CT EU, WHO: NCT01646021; EudraCTR 2012-000601-74 [43, 44, 42]	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

A, B

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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 Randomisierung der Teilnehmer in der Studie MCL3001 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 MCL3001 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

Bei der Studie MCL3001 handelt es 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**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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

23 Studienteilnehmer der Temsirolimus-Gruppe wechselten 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 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. 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. 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

Die Studie MCL3001 wurde im offenen 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:

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, B, C

Die Studie MCL3001 wurde im offenen 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:
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 *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

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

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 MCL3001 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 (FACT-Lym und EQ-5D-5L)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

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

Bei der Studie MCL3001 handelt sich um 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

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:

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 MCL3001 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

Die Studie MCL3001 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:
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 Studie MCL3001 wurde im offenen 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 4-139 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1104-CA

Studie: PCYC-1104-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1104-CA [63]	A
Studienbericht PCYC-1104-CA [48]	B
Publikation Wang et al. 2013 [52]	C
Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP: NCT01236391 [49, 51]	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-1104-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-1104-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-1104-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-1104-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 hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

6. 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. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 4 (3,5 %). Die vier Studienteilnehmer erhielten aufgrund einer ärztlichen Entscheidung keine Behandlung. Diese Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**8. 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-1104-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. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 4 (3,5 %). Die vier Studienteilnehmer erhielten aufgrund einer ärztlichen Entscheidung keine Behandlung. Diese Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

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:

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

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

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt zum *Baseline*-Assessment $n = 0$. Die *Compliance* nimmt über den zeitlichen Verlauf ab, schwankt jedoch immer zwischen 80 % – 90 %. Demnach wird die Bewertung einer adäquaten ITT-Prinzip Analyse mit *unklar* eingestuft.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleineja 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 könnenja 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:

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**ja unklar nein

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

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzipsja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *Safety*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt $n = 4$ (3,5 %). Die vier Studienteilnehmer erhielten aufgrund einer ärztlichen Entscheidung keine Behandlung. Diese Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

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:

Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCI-32765MCL2001

Studie: PCI-32765MCL2001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll Protocol PCI-32765MCL2001 [67]	A
Studienbericht PCI-32765MCL2001 [53]	B
Studienregister clinicaltrials.gov NCT01599949, ICTRP NCT01599949 [54, 55]	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

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

Es handelt sich bei der Studie PCI-32765MCL2001 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

Es handelt sich bei der Studie PCI-32765MCL2001 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

Bei der Studie PCI-32765MCL2001 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

Bei der Studie PCI-32765MCL2001 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:

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 hochBegründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: OS, PFS****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Es handelt sich bei der Studie PCI-32765MCL2001 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

12. 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**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Es handelt sich bei der Studie PCI-32765MCL2001 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, BDie Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 10 (8,33 %). Eingeschlossen wurden nur Responder die eine Studienmediation erhalten haben. Diese Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 10 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleineja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B**8. 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: DOR, TBD, TTR**1. Verblindung der Endpunkterheber**ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Es handelt sich bei der Studie PCI-32765MCL2001 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzipsja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, BDie Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 51 (42,5 %). Eingeschlossen wurden nur Responder. Gemäß der Definition der jeweiligen Endpunkte 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:

B

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: Lebensqualität (EQ-5D-5L)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Es handelt sich bei der Studie PCI-32765MCL2001 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, BDie Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt zum *Baseline*-Assessment n = 9. Demnach wird die Bewertung einer adäquaten ITT-Prinzip Analyse mit *unklar* eingestuft.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleineja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B**8. 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: Lebensqualität (FACT-Lym)**1. Verblindung der Endpunkterheber**ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Es handelt sich bei der Studie PCI-32765MCL2001 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzipsja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, BDie Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt zum *Baseline*-Assessment n = 9. Demnach wird die Bewertung einer adäquaten ITT-Prinzip Analyse mit *unklar* eingestuft.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

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**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Es handelt sich bei der Studie PCI-32765MCL2001 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, BDie Auswertung erfolgt auf Basis der *Safety*-Population. Es liegt keine Differenz zur ITT-Population vor.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

B

8. 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
