

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen Cilag GmbH

Modul 4C

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	27
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	51
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	51
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	52
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	54
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	55
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	55
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	55

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	55
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	56
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	56
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	59
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	60
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	60
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	61
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	61
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	62
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	63
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	66
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	68
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	68
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	74
4.3.2.3.3.1	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	74
4.3.2.3.3.2	Mortalität – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.3.3	Morbidität – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.3.4	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	93
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	104
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	108
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	108
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	109
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	115
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	116
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	116
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	116
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	116
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	117
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	118
4.7	Referenzliste.....	119
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		122
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		133

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	137
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	138
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	162
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	170

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	13
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für die Studienbewertung.....	23
Tabelle 4-3: Überblick über Ursachen und Symptome des Morbus Waldenström.....	36
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	56
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	56
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	59
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-27: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen.....	74
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-34: Art und Anzahl der Vortherapien für die Behandlung von Morbus Waldenström in Deutschland	77
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität – weitere Untersuchungen.....	79
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtansprechrate, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-37: Ergebnisse für objektive Ansprechrate, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Ansprechdauer (Gesamtansprechen), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ansprechdauer (Objektives Ansprechen), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum Gesamtansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zum objektiven Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-42: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung der Milzgröße, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	88

Tabelle 4-44: Zusammenfassung Veränderung der Milzgröße, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Responder)	89
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Nebenwirkungen– weitere Untersuchungen	90
Tabelle 4-46: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-47: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 2\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-48: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, objektives Ansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Veränderung der Milzgröße ^a	94
Tabelle 4-50: Einfluss unterschiedlicher Parameter auf Wirksamkeitsendpunkte (mit $p < 0,2$, Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, objektives Ansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben)	95
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Nebenwirkungen ^a	101
Tabelle 4-52: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,2$; Nebenwirkungen ^a	102
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse	110
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	115
Tabelle 4-55: Liste der eingeschlossenen Studien	118
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1118E nach TREND	162
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1118E	171

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, mediane Studiendauer 14,8 Monate.....	76
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Vergleich von Ibrutinib mit retrospektiv erhobenen Behandlungsdaten.....	78
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-Ergebnisse), mediane Studiendauer 14,8 Monate.	87

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
ca.	Circa
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (Komplettes Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Clinical Trial
CT-Aufnahmen	Computertomographie-Aufnahmen
CTC(AE)	Common Terminology Criteria (for Adverse Events)
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica database
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem.	Gemäß
ggf.	Gegebenenfalls
Hyper-CVAD	Hyper-Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicin + Dexamethasone
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform
i. d. R.	In der Regel
IgM	Immunoglobulin M

IPSSWM	International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat
IWWM	International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia
KI	Konfidenzintervall
k. I.	Keine Information
L	Liter
M	Männlich
Max.	Maximum
MEdDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min.	Minimum
MTC	Mixed Treatment Comparison
MR	Minor Response (Geringfügiges Ansprechen)
MW	Morbus Waldenström
n	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
ORR	Overall Response Rate (Gesamtüberlebensrate)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PD	Progressive Disease (Progressive Erkrankung)
p. o.	Per os (oral)
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PT	Preferred Term
q. d	Quaque die (einmal täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SPD	Sum of the Product of the Tumor Diameters
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	United States
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
W	Weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche
z. B.	Zum Beispiel
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

Ziel der Untersuchung ist die Bewertung und der Nachweis des Zusatznutzens von Ibrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Die von dem G-BA festgelegte zVT wurde für beide von Ibrutinib umfassten Behandlungslinien auf eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, festgelegt. Außerhalb der Zulassung ist die Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (*Off-label Use*) zu berücksichtigen.

Entsprechend des durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency* [EMA]) zugelassenen Anwendungsgebiets und der Differenzierung des G-BA nach Patientenpopulation bei der Benennung der zVT ergibt sich folgende Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zu patientenindividueller Therapie bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* sowie *Nebenwirkungen* auf Grundlage jener klinischen Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert werden. Da in der hier vorgelegten Zulassungsstudie keine Lebensqualität erhoben worden ist, wird die patientenrelevante Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* vorliegend nicht dargestellt.

Da zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers zur frühen Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, vergleichenden Studie „A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström’s Macroglobulinemia” (PCYC-1127-CA, NCT02165397) im Anwendungsgebiet des unbehandelten und vorbehandelten Morbus Waldenström noch nicht vorliegen, wird die einarmige Zulassungsstudie PCYC-1118E zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zur Mortalität der einarmigen PCYC-1118E mit historischen deutschen Daten aus Krankenakten verglichen. Ausgewertet wurden Patienten mit vorbehandeltem Morbus Waldenström die unterschiedliche Therapieregime im Sinne einer patientenindividuellen Therapie erhalten hatten.

Datenquellen

Es wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren zum einen 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
1	Patienten-population	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend
2	Intervention	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend
3	Vergleichs-therapie	Patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes	Vergleichstherapie abweichend
4	Endpunkt(e) ^a	Mortalität Lebensqualität Morbidität Nebenwirkungen	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Lebensqualität, Morbidität oder Nebenwirkungen nicht verwendet werden können
5	Studientyp ^b	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien
		Für die Bewertung von weiteren Untersuchungen: Nicht randomisierte, nicht vergleichende klinische Studien	Nicht klinische Studien, Case Reports, Phase I-Studien
6	Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar
7	Publikations-typ ^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
		Für die Bewertung von weiteren Untersuchungen: Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des TREND Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster

a: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-32, Tabelle 4-35, Tabelle 4-45.

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:

Methodologisch ist eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1118E um eine nicht vergleichende Studie handelt.

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

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der der Bewertung zugrunde liegenden Studie werden 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. Da in der hier dargelegten Zulassungsstudie keine Lebensqualität erhoben worden ist, können für die Nutzendimension Lebensqualität keine Daten präsentiert werden. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden folglich nur die Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen* herangezogen.

Ergänzend wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib ist die pivotale Phase II-Studie PCYC-1118E. In diese Studie wurden 64 Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Morbus Waldenström eingeschlossen und 63 Patienten einer Behandlung unterzogen. Die Patienten erhielten einmal täglich oral 420 mg Ibrutinib für bis zu 40 Behandlungszyklen (ca. drei Jahre) oder bis die Erkrankung progredient war.

Die *Baseline*-Charakteristika waren: medianes Alter 63 Jahre (Spanne: 44 - 86 Jahre), im Median zwei Vortherapien (Spanne: 1 - 11 Vortherapien), Vorbehandlung mit Rituximab (92,1 %), Chemotherapie (92,1 %, davon 41,3 % Bortezomib-Vortherapie), Autologe Stammzelltransplantation (6,3 %), mittlerer oder hoher *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia* (IPSSWM)-Wert 76,2 %, β_2 -Mikroglobulin-Wert > 3 mg/L 68,3 % (mediane β_2 -Mikroglobulin-Konzentration 3,9 mg/L), IgM-Konzentration ≥ 30 g/L (mediane IgM-Serumkonzentration 34,9 g/L), extramedulläre Manifestation 81,0 %.

Die mediane Therapiedauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.02.2014 betrug 11,7 Monate; 30 Studienteilnehmer (47,6 %) wurden > 1 Jahr behandelt. Die mediane Studiendauer inkl. Nachbeobachtungszeit betrug zu diesem Datenschnitt 14,8 Monate. Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Ansprechen*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen* sowie *progressionsfreies Überleben* liegen Ergebnisse zu einem weiteren Datenschnitt (19.12.2014) nach einer medianen Studiendauer inkl. Nachbeobachtungszeit von 24,4 Monaten vor. Die mediane Therapiedauer lag zu diesem Zeitpunkt bei 19,1 Monaten.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch den Prüfarzt anhand der Kriterien des *Third International Workshop on WM* (IWWM), sowie durch ein unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*, IRC) beurteilt. Nebenwirkungen wurden während jeder Prüfarzt-Visite erfasst und nach den *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.0, beurteilt.

Im Dossier werden die Ergebnisse der finalen Analyse dieser Phase II-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,8 Monaten, sowie eine aktualisierte Auswertung einiger Wirksamkeits-Endpunkte mit einer Nachbeobachtungszeit von 24,4 Monaten dargestellt.

Die Bewertung erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert. Es werden keine Daten zur Nutzendimension *Lebensqualität* dargestellt, da diese Daten nicht erhoben worden sind.

Mortalität

Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 14,8 Monaten war von 63 Studienteilnehmern ein Studienteilnehmer verstorben. Eine Berechnung des medianen Gesamtüberlebens war zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Die geschätzte Überlebensrate der Studienteilnehmer nach 18 Monaten betrug 92,7 % (95%-KI: 76,6 %; 97,9 %). Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten, zum Datenschnitt vom 19.12.2014, betrug die beobachtete Überlebensrate für 18 Monate 95,2 %. Daten einer retrospektiven Analyse von deutschen Behandlungsdaten von Patienten mit Morbus Waldenström nach mindestens zwei Vortherapien zeigen, dass eine Behandlung mit Ibrutinib einer Behandlung mit anderen Wirkstoffen bei einer Zweitlinientherapie überlegen ist. In dieser Analyse war die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten der Studie PCYC-1118E statistisch signifikant höher als für Patienten, die eine andere Mono- oder Kombinationstherapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,25 (0,07; 0,88) $p = 0,0311$].

Morbidität

Bei Morbus Waldenström handelt es sich um eine sehr seltene und unheilbare Erkrankung. Aus diesem Grund zielt die medikamentöse Behandlung von Morbus Waldenström darauf ab, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen und die Krankheitslast zu vermindern.

Für den primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* wurde nach der Gabe von Ibrutinib zum Datenschnitt vom 28.02.2014 eine Gesamtansprechrates von 87,3 % und zum Datenschnitt vom 19.12.2014 eine Gesamtansprechrates von 90,5 % ermittelt. Die objektive Ansprechrates (Voraussetzung dafür ist mindestens ein partielles Ansprechen) der Studienteilnehmer lag zur primären Auswertung bei 69,8 %, zum späteren Datenschnitt bei 73,0 %. Die mediane Ansprechdauer unter Ibrutinib-Therapie wurde weder nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten noch nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten erreicht, da das Medikament bei einem Großteil der Patienten über den beobachteten Zeitraum hinweg wirksam war. Die mediane Zeit bis zum Gesamtansprechen betrug bei beiden Auswertungen 1,0 Monate. Die Zeit bis zum objektiven Ansprechen betrug zum ersten Datenschnitt im Median 1,6 Monate.

Das progressionsfreie Überleben wurde nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten sowie nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten anhand von Prüfarzt-Ergebnissen sowie anhand von Ergebnissen eines unabhängigen Review-Komitees (IRC) berechnet. Das mediane progressionsfreien Überleben wurde zu beiden Auswertungszeitpunkten nicht erreicht. Aussagen über eine mediane Zeitspanne bis zur Krankheitsprogression oder zum Todeseintritt können hierdurch nicht getroffen werden.

Zum Zeitpunkt des *Screenings* wurde bei 26 Studienteilnehmern eine Splenomegalie festgestellt. 21 der Studienteilnehmer mit einer Splenomegalie zur *Baseline* zeigten nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten ein objektives Ansprechen, bei 20 dieser Studienteilnehmer war nach Ibrutinib-Gabe im Vergleich zur *Baseline* die Milzgröße reduziert. Die fünf anderen Studienteilnehmer mit einer Splenomegalie zur *Baseline* zeigten nach IRC-Kriterien kein oder nur ein geringes Ansprechen. Für vier dieser Teilnehmer waren *Follow up*-Daten verfügbar, die dennoch eine Reduktion der Milzgröße im Vergleich zur *Baseline* auch für diese Studienteilnehmer zeigten.

Eine Reduktion der Splenomegalie erfolgte früh (Zyklus 6) und war auch im weiteren Verlauf der Ibrutinib-Therapie beständig. Mehr als die Hälfte der jeweils zum Zyklus 6 und zwölf analysierten Teilnehmer wiesen ein Milzvolumen $< 315 \text{ cm}^3$ und somit eine Rückkehr zu Normalwerten der Milzgröße auf (Median Milzvolumen zum Zyklus 6: 276 cm^3 und zum Zyklus 12: 272 cm^3).

Nebenwirkungen

Bei jedem Studienteilnehmer (*Safety*-Population, $n = 63$) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei 24 Studienteilnehmern traten schwerwiegende Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Pyrexie und Pneumonie) auf, bei sechs Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Ibrutinib-Therapie führten. Ein Studienteilnehmer verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments. Bei 32 Studienteilnehmern traten Nebenwirkungen mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf, diese beinhalteten Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Vorhofflimmern, Pneumonie, Pyrexie sowie febrile Neutropenie.

Generell sind die durch Ibrutinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar. Insbesondere die geringe Zahl an Studienabbrüchen und Dosisreduktionen aufgrund unerwünschter Ereignisse verdeutlicht das gut verträgliche Nebenwirkungsprofil von Ibrutinib. Vor dem Hintergrund einer mehrfach vorbehandelten Patientenpopulation ist das gute Sicherheitsprofil von Ibrutinib als positiv zu bewerten.

Subgruppen

In der dem Dossier zu Grunde liegenden Studie gab es keine Kontrollgruppe. Aus diesem Grund können auch keine relativen Effektmodifikatoren nachgewiesen werden. Es kann lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Ibrutinib-Therapie oder auf das Auftreten von einzelnen oder allen Nebenwirkungen besitzt. Dieser Einfluss innerhalb einer Subgruppe könnte theoretisch auch bei anderen Therapien auftreten und muss deshalb nicht spezifisch für eine Ibrutinib-Therapie sein.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, objektives Ansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Veränderung der Milzgröße und Nebenwirkungen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei wurden die Endpunkte getrennt nach Alter, Geschlecht, *Baseline ECOG Performance*-Status, Anzahl an Vortherapien, *Baseline* Hämoglobinkonzentration ≤ 11 g/dL, *Baseline* IgM-Konzentration sowie *Baseline* β_2 -Mikroglobulin dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten mit Morbus Waldenström stellt eine Behandlung mit Ibrutinib eine neue bedeutende Therapieoption dar. Die Therapie mit Ibrutinib ist gekennzeichnet durch das Erreichen von hohen Ansprechraten. Dies bedeutet eine Verlangsamung der Progredienz dieser unheilbaren Erkrankung. Außerdem wird die Krankheitslast durch die Rückbildung der Splenomegalie für den Patienten vermindert. Diese positiven Ergebnisse in Mortalität und Morbidität gehen mit einem verträglichen Nebenwirkungsprofil einher, so dass eine Therapie mit Ibrutinib für sich genommen einen Zusatznutzen gegenüber den bestehenden Therapiealternativen darstellt.

Im Vergleich zu anderen Wirkstoffen, die üblicherweise in der Behandlungsrealität bei einer Zweitlinientherapie von Morbus Waldenström eingesetzt werden zeigte sich in Hinblick auf das Gesamtüberleben eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,25 (0,07; 0,88) $p = 0,0311$]. Hierbei wurden Daten zum Gesamtüberleben der Studie PCYC-1118E mit retrospektiv erhobenen Überlebensdaten von in Deutschland behandelten Patienten mit Morbus Waldenström mit mindestens zwei Vortherapien verglichen [1, 2].

Die Daten zur Wirksamkeit wurden in der Studie PCYC-1118E bei Patienten mit rezidierten und refraktären Morbus Waldenström erzielt. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die beobachtete Wirksamkeit von Ibrutinib bei zuvor unbehandelten Morbus Waldenström Patienten nicht schlechter als im Rezidiv oder in der refraktären Situation ist. Diese Annahme beruht auf vielen unabhängigen Studien beim Morbus Waldenström und auch bei anderen indolenten B-NHL, die zeigen, dass die Wirksamkeit von Therapieansätzen im Rezidiv eher schlechter ist als in der Primärtherapie. Damit sind die in der Studie PCYC-1118E gewonnenen Daten auf Patienten mit Erstlinientherapie, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen, zu übertragen, da diese Patienten durch Ibrutinib überhaupt erst eine Behandlungsoption erhalten. Die Ergebnisse der noch laufenden vergleichenden Phase-III-Studie „A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström’s Macroglobulinemia” (PCYC-1127-CA) im Anwendungsgebiet des unbehandelten und vorbehandelten Morbus Waldenström, werden diese Einschätzung mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigen [3].

Angesichts der zugrundeliegenden Evidenz liegt ein Anhaltspunkt für einen *nicht quantifizierbaren* Zusatznutzen mit der *Mindestausprägung beträchtlich* vor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Gemäß § 35a SGB V wird der medizinische Nutzen und der medizinischen Zusatznutzen von Ibrutinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, bewertet.

Population

Die Zulassung von Ibrutinib umfasst die folgenden beiden Patientenpopulationen:

- Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
- Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Ibrutinib, die laut Fachinformation in der vorgesehenen Dosierung von 420 mg täglich oral appliziert wird.

Vergleichstherapie

Am 12.03.2014 fand eine Beratung beim G-BA für das von Ibrutinib umfasste Anwendungsgebiet „Vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström“ statt (Vorgangsnummer 2013-B-113). Die zVT wurde vom G-BA auf eine *patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus* festgesetzt. Außerhalb der Zulassung ist darüber hinaus die Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) zur Off-label Anwendung von Fludarabin zu berücksichtigen. Am 18.03.2015 wurde erneut ein Beratungsantrag zur Anfrage der zVT für die Indikation „Nicht vorbehandelte Patienten mit Morbus Waldenström“ gestellt. Das dazugehörige Beratungsgespräch wurde am 22.05.2015 durchgeführt. Dabei wurde für Patienten mit nicht vorbehandeltem Morbus Waldenström, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, und für vorbehandelte Patienten eine *patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus* als zVT festgelegt. Außerhalb der Zulassung ist hier ebenfalls Anlage IV der AM-RL zu berücksichtigen. Damit wurde vom G-BA für beide Patientenpopulationen als zVT eine *patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus* festgesetzt. Außerhalb der Zulassung gelte es, die Anlage VI der AM-RL (*Off-label Use*) zu beachten.

Explizit zugelassen für eine Behandlung des Morbus Waldenström sind die Wirkstoffe Chlorambucil sowie die Corticosteroide Prednison und Prednisolon. [4-6]. Darüber hinaus kommen zytostatisch wirkende Arzneimittel, die eine Zulassung in der übergeordneten Indikation Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aufweisen, in Betracht.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt des Weiteren ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage VI der AM-RL zur *Off-label*-Anwendung von Fludarabin vor. Die *Off-label*-Indikation lautet: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab) [7].

Setzt man für die NHL-Wirkstoffe die laut Verfahrensordnung festgesetzten Kriterien zur Ableitung der zVT an (Zulassung und Evidenz) verbleibt keiner der für NHL zugelassenen Wirkstoffe als mögliche zVT (vgl. Modul 3).

Unter Berücksichtigung dieser zVT-Ableitung verbleiben somit nur der für den Morbus Waldenström zugelassene Wirkstoff Chlorambucil sowie außerhalb der Zulassung R-FCM als mögliche zVT-Option.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichten:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Gesamtansprechrates
 - Ansprechen
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Verringerung der Splenomegalie
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
 - Wurde nicht erhoben
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientyp

RCT sind bei methodisch adäquater und der jeweiligen Fragestellung angemessenen Durchführung mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet und liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Für die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe sind grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen. Somit werden für die Nutzenbewertung RCT sowie im Sinne der besten verfügbaren Evidenz auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt, insbesondere dann, wenn RCT nicht zur Verfügung stehen.

Da zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers keine Daten der randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie mit der Intervention Ibrutinib zur Behandlung des Morbus Waldenström verfügbar waren, wird die einarmige Zulassungsstudie PCYC-1118E zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für die randomisierte, vergleichende Studie „A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström’s Macroglobulinemia” (PCYC-1127-CA, NCT02165397 [8]) im Anwendungsgebiet des unbehandelten und vorbehandelten Morbus Waldenström liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch keine finalen Ergebnisse vor (Studie noch laufend).

Zusätzlich werden die aus der einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1118E präsentierten Ergebnisse zur Mortalität mit historischen Daten aus Krankenakten aus Deutschland verglichen. In diese Auswertung wurden Patienten mit vorbehandeltem Morbus Waldenström eingeschlossen, die unterschiedliche zugelassene Therapieregime im Sinne einer patientenindividuellen Therapie erhalten hatten.

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 4-2: Übersicht der Kriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [9]
2	Intervention	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (<i>Off-Label Use</i>)	Vergleichstherapie abweichend	Vom G-BA als zweckmäßig bestimmte Vergleichstherapie gemäß § 8 AM-NutzenV
4	Endpunkt(e)^a	Mortalität Lebensqualität Morbidität Nebenwirkungen	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Lebensqualität, Morbidität oder der Nebenwirkungen nicht verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
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)
		Für die Bewertung von weiteren Untersuchungen:		
		Nicht randomisierte, nicht vergleichende klinische Studien	Nicht klinische Studien, Fallstudien, 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)
		Für die Bewertung von weiteren Untersuchungen:		
		Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des TREND 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 Tabelle 4-32, Tabelle 4-35, Tabelle 4-45.

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.

Abs.: Absatz; AM-NutzenV: Arzneimittelnutzenverordnung; gem.: gemäß; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung des G-BA

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.

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 Verfahrensordnung empfohlene *Wong-Filter* verwendet [10]. 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 Unternehmer 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 Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 02.11.2015).

In den Studienregistern ist eine Einschränkung der Suchkriterien im Sinne einer systematischen Suche 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.

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 4-2 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 4-7 und Tabelle 4-27) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 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 *Morbus Waldenström mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* 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 *Morbus Waldenström mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* 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 *Morbus Waldenström mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* 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 *Morbus Waldenström mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* 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.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Methodologisch ist eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1118E um eine nicht vergleichende Studie 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.

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.

Die Informationen der eingeschlossenen Studie wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 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 Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-28, Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30 dargestellt.

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.

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 eingeschlossene Studie PCYC-1118E werden folgende *Baseline*-Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- ECOG Performance-Status
- Anzahl der Vortherapien
- Art der Vortherapie
- Zeit seit Diagnosestellung
- IPSSWM-Risiko
- Serum-IgM
- β_2 -Mikroglobulin
- Zytopenie

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden berücksichtigt.

Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit zählt aufgrund ihrer absolut eindeutigen Erhebung und klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten und damit patientenrelevanten Endpunkten. Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum vom Studienbeginn bis zum Tod und dient somit der Evaluation eines möglichen Einflusses der Studienmedikation auf die Mortalität. Damit ist das Gesamtüberleben als valider und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Morbidität

Die Morbidität wird operationalisiert durch *a priori* definierte Endpunkte zum progressionsfreien Überleben, Ansprechen und zur Veränderung der Milzgröße.

Validierung

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

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- Gesamtansprechrate (primärer Endpunkt)

Definiert als das geringfügige Ansprechen (*Minor Response*, MR) oder besser (*Partial Response* (PR), *Very Good Partial Response* (VGPR) oder *Complete Response* (CR)), beurteilt anhand der Kriterien für Therapieansprechen des IWWM [11].

- Ansprechen

Die Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer wurden ebenfalls gemäß IWWM-Kriterien für Therapieansprechen festgelegt [11].

- Progressionsfreies Überleben

Definiert als die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß IWWM-Kriterien für Therapieansprechen definiert [11].

- Veränderung der Milzgröße

Definiert als jegliche Reduktion des Milzvolumens oder des Längendurchmessers der Milz im Verlauf der Therapie bei Patienten mit Splenomegalie zur *Baseline* erfasst nach jeweils sechs und zwölf Therapiezyklen. Die Milzgröße wurde nach standardisierten und validierten Methoden erfasst [12].

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur Morbidität

Ansprechen und progressionsfreies Überleben:

Bei der Gesamtansprechrates handelt es sich um den primären klinischen Endpunkt der Studie PCYC-1118E. Das Ansprechen wird nach den Kriterien für Therapieansprechen des *IWM* erhoben [11]. Dieses validierte und in dieser Indikation etablierte Instrument bemisst anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen der Zielerkrankung auf die zu untersuchende Intervention.

Das *Ansprechen* ist ein multikriterieller Endpunkt, in welchem Milz- und Lebervergrößerungen, Lymphknotenschwellungen sowie IgM-Werte berücksichtigt werden. Insbesondere die durch das Ansprechen erfasste spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten und der Milz geht für den Patienten mit einer verminderten bzw. vermehrten Krankheitslast einher. Da das IgM-Paraprotein für eine Reihe von teilweise erheblichen klinischen Symptomen wie Hyperviskositäts-Syndrom, IgM-bedingte Neuropathie, Kryoglobulinämie sowie Kälteagglutinin-Anämie verantwortlich ist und ein Ansprechen per Definition mit einer Reduktion der IgM-Konzentration verbunden ist, muss der Endpunkt Ansprechen als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden.

Der Endpunkt *progressionsfreies Überleben* setzt sich aus den Endpunkten der Kategorien *Mortalität* und *Ansprechen* (PD, progressive Erkrankung) zusammen.

Bei dem Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsprogression handelt es sich um wichtige Prognosefaktoren, da aus methodischer Sicht verzerrungsfrei Informationen zu der jeweiligen Intervention abgeleitet werden können und somit das Ausmaß des Ansprechens dabei wesentlich die Therapieentscheidung des Arztes beeinflusst.

Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen oder eine Progression darüber hinaus eine spürbare Verbesserung bzw. Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome aufgrund der Tumordinfiltration des Knochenmarks sowie der erhöhten Konzentration an monoklonalem IgM-Protein (Tabelle 4-3), so dass das Ausmaß des Ansprechens für den Patienten mit einer verminderten oder vermehrten Krankheitslast einhergeht. Insgesamt ist das Ausmaß des Ansprechens sowie das progressionsfreie Überleben somit als patientenrelevant anzusehen.

Tabelle 4-3: Überblick über Ursachen und Symptome des Morbus Waldenström

Ursache	Symptome
Tumorinfiltration des Knochenmarks und anderer Organe	Müdigkeit/Infektanfälligkeit durch Zytopenie Fieber Nachtschweiß Gewichtsverlust Schmerzen durch Lymphadenopathie, Organomegalie, Splenomegalie
Monoklonales IgM-Protein	Schwindel/Sehstörungen durch Hyperviskosität Schmerzen durch Kryoglobulinämie und Kälteagglutinin Neuropathie Leistungseinschränkung durch Amyloidose (Herz, Niere)
IgM: Immunglobulin M Quelle: [13]	

Veränderung der Milzgröße:

Eine Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) ist ein häufiges Symptom des Morbus Waldenström, welches bei ca. einem Drittel der Patienten auftritt [13]. Eine Vergrößerung des Milzvolumens ist für den Patienten mit verschiedenen beeinträchtigenden Symptomen verbunden. Hierzu zählen unter anderem Oberbauchbeschwerden, Schmerzen unter den Rippen, Völlegefühl (vorzeitige Sättigung) oder Übelkeit. Eine weitere Komplikation der Splenomegalie ist ein Hypersplenismus, also mit der Vergrößerung einhergehende funktionelle Aktivität der Milz mit gesteigerter Elimination von Thrombozyten, Leukozyten und Erythrozyten aus dem peripheren Blut und trägt damit zu einer weiteren Verstärkung der Zytopenien mit erhöhter Blutungsneigung, Fatigue und Infektanfälligkeit bei, die bereits infolge der durch die infiltrationsbedingten progredienten Insuffizienz des Knochenmarks besteht [14, 15].

Am Beispiel der Myelofibrose hat der G-BA für Patienten bestätigt, dass die Abnahme des Milzvolumens und die damit verbundene Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome patientenrelevant ist [16].

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 (Version 4.0) [17] und somit gemäß internationaler Standards erfasst und sind daher validiert.

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Die Nebenwirkungen wurden anhand der folgenden Variablen operationalisiert:

- Übersicht über unerwünschte Ereignisse
 - jegliches unerwünschtes Ereignis
 - jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
 - unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
 - unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten
 - jegliches unerwünschtes Ereignis $\geq$ CTC-Grad 3
- unerwünschte Ereignisse $\geq$ CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$
 - Neutropenie
 - Thrombozytopenie
 - Anämie
 - Vorhofflimmern
 - Pneumonie
 - Pyrexie
 - Febrile Neutropenie
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$
 - Thrombozytopenie
 - Pyrexie
 - Pneumonie
- unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - schwere Blutung

Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wurden für jede Behandlungsgruppe separat mittels *Preferred Term* (MedDRA Version 17) 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 Morbus Waldenström können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden, während mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und einer Progredienz der Grunderkrankungen auftreten können.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt in Subgruppen zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Studie PCYC-1118E hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation untersucht. Hierzu wurden alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen überprüft:

- Alter (< 65 Jahre vs. $\geq$ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Baseline ECOG PS (0 vs. 1)
- Anzahl an Vortherapien (1 - 2 vs. > 2)
- Hämoglobinwert $\leq$ 11 g/dL (ja vs. nein)
- IgM-Wert (< 40 g/L vs. $\geq$ 40 g/L)
- β_2 -Mikroglobulin ($\leq$ 3 mg/L vs. > 3 mg/L)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP (*Statistical Analysis Plan*) gewählt. Da es sich in der hier vorliegenden Studie um eine einarmige Studie handelt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist es nicht möglich, eventuelle relative Effektmodifikationen 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. Hierfür wurde für *Time to Event*-Endpunkte ein Log-Rank-Test und für die *Response*-Endpunkte, für den Endpunkt Veränderung der Milzgröße sowie für die Nebenwirkungen ein *Fisher's Exact*-Test durchgeführt.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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 4-4: 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
PCYC-1127-CA	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	a) Ibrutinib + Rituximab b) Placebo + Rituximab c) Ibrutinib

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

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCYC-1127-CA	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

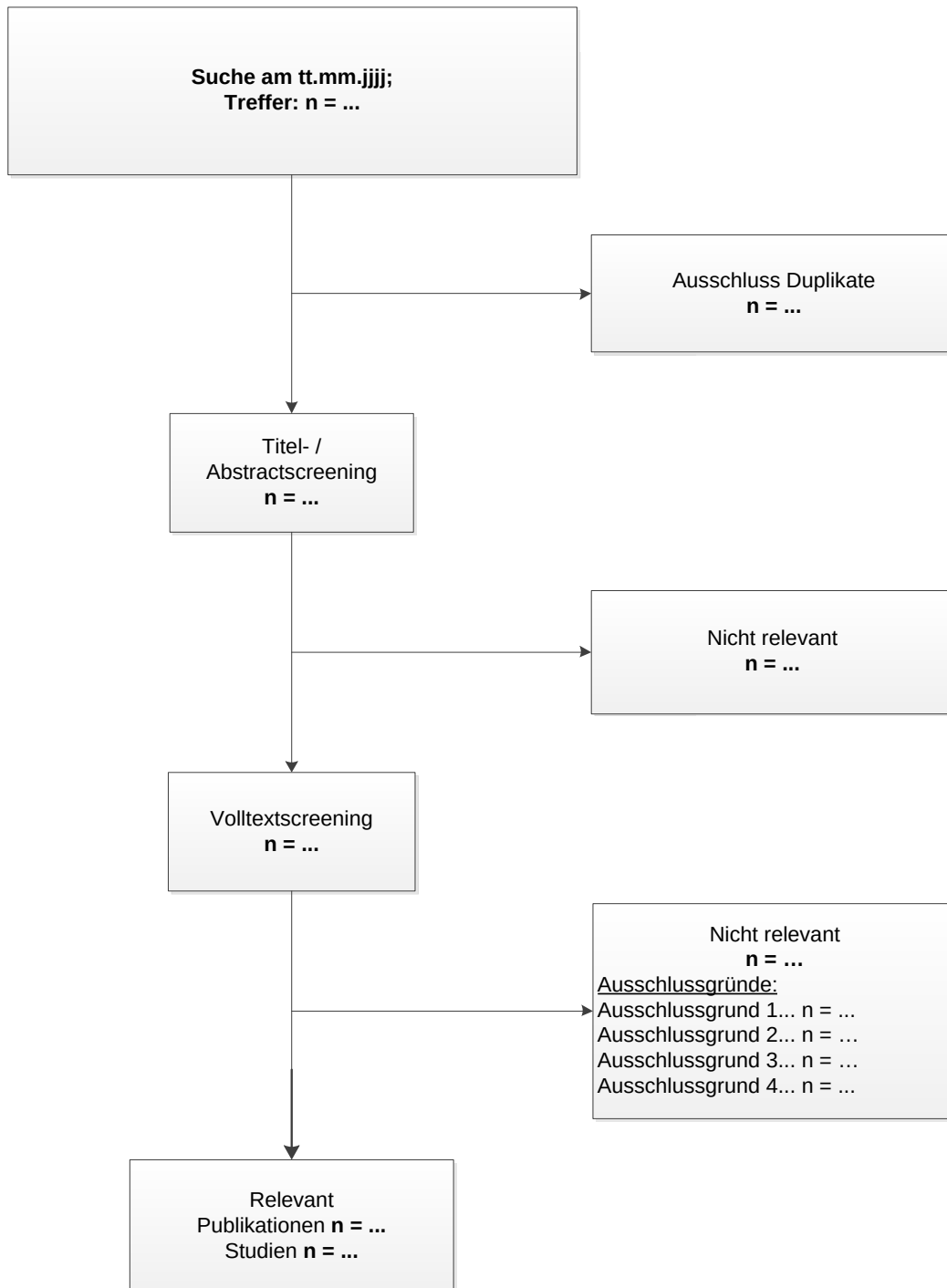


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

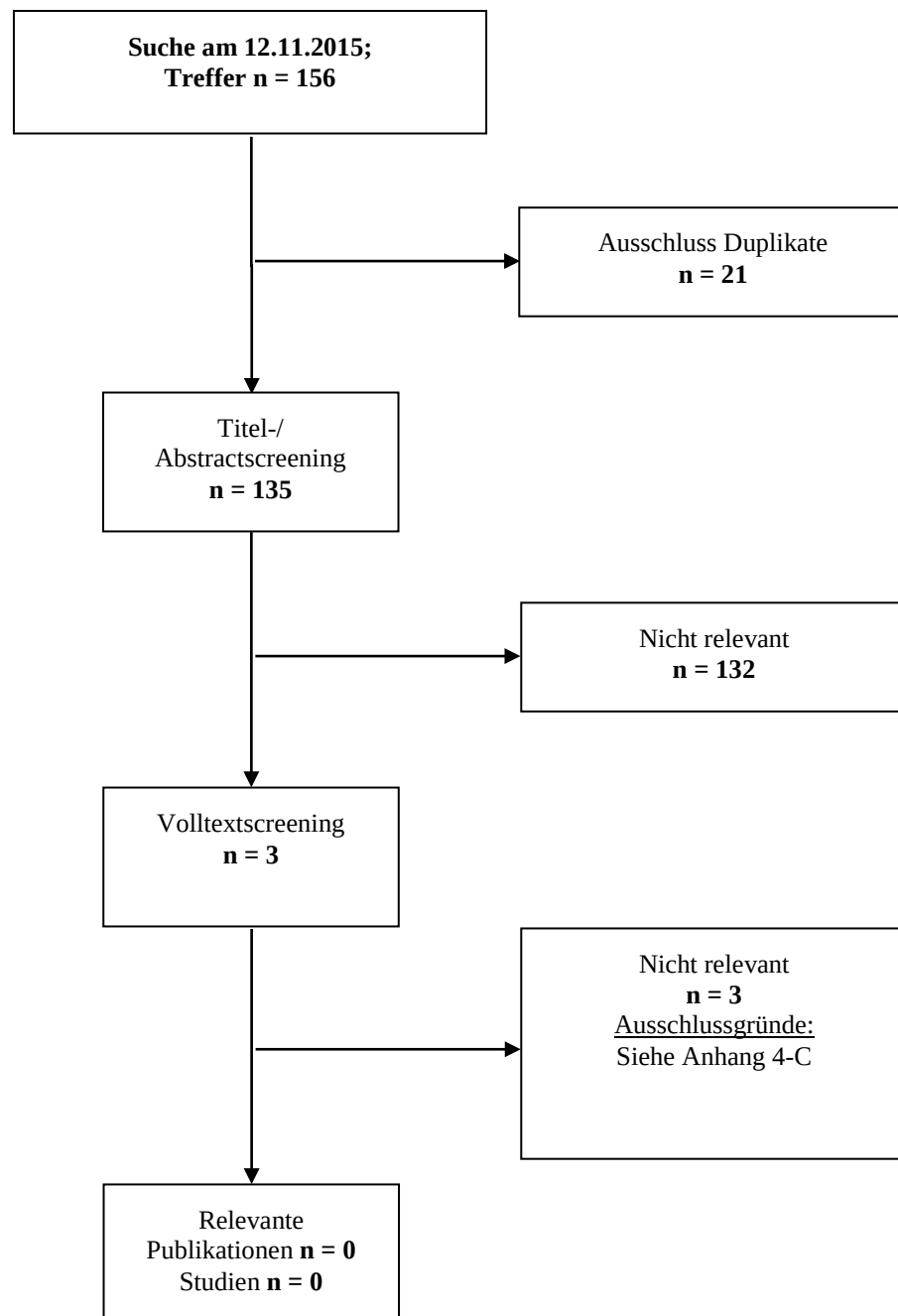


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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 4-6: 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)
PCYC-1127-CA	clinicaltrials.gov NCT02165397 [8] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2013-005478-22 [18] ICTRP NCT02165397 [19] PharmNet.Bund EudraCT 2013-005478-22 [20]	ja	nein	laufend
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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 12.11.2015

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 4-7: 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						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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-D zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: 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; patienten-relevante sekundäre Endpunkte
nicht zutreffend						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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.

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 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*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, 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 weiteren 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 4-24: 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
NCT01109069 PCYC-1103-CA	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
NCT01614821 PCYC-1118E	ja	ja ^a	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
a: Die Studie PCYC-1118E war ursprünglich <i>Investigator-initiated</i> ohne Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers und wurde ab dem Auswertungstatus von dem Studiensponsor Pharmacyclics (PCYC) übernommen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-24 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: 02.11.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-24 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: 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
NCT01109069 PCYC-1103-CA	Die Studie ist laufend. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar. Es handelt sich um keine Zulassungsstudie.

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.

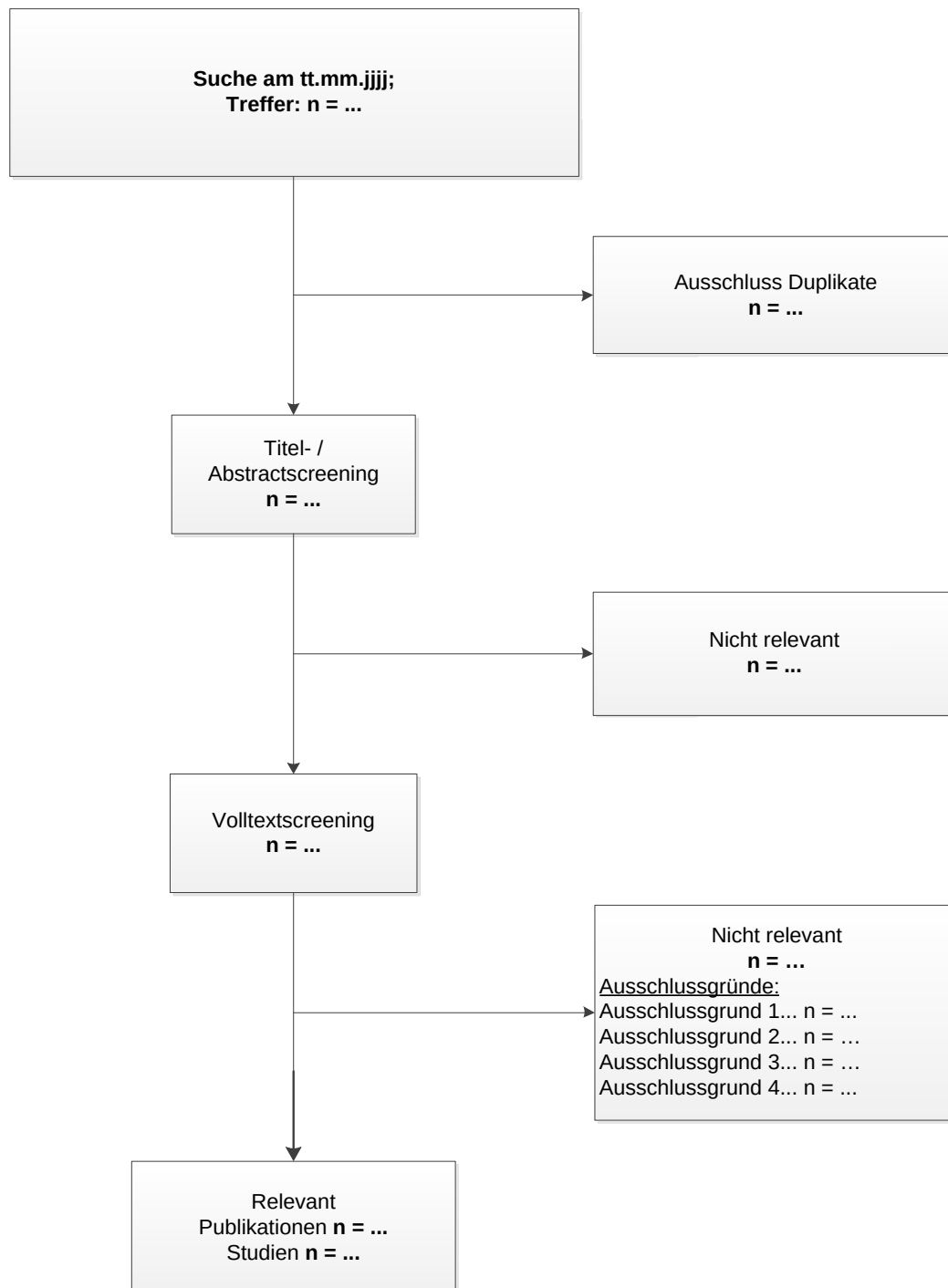


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

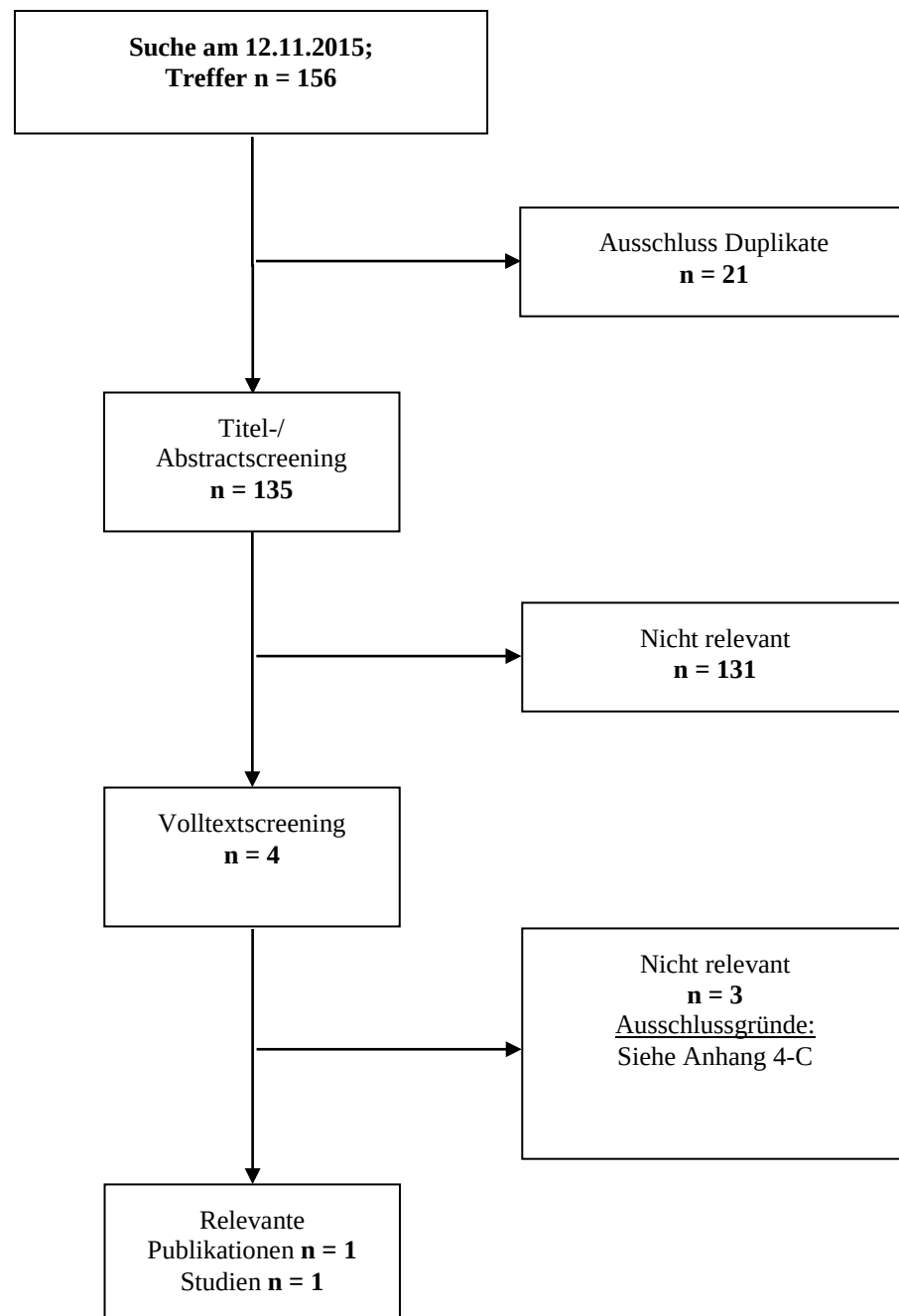


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-24) 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 4-26: 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)
NCT01614821 PCYC-1118E	clinicaltrials.gov NCT01614821 [21] ICTRP NCT01614821 [22]	ja	ja	abgeschlossen
NCT01109069 PCYC-1103-CA	clinicaltrials.gov NCT01109069 [23] ICTRP NCT01109069 [24]	ja	nein	laufend
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 4-26 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: 12.11.2015

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 4-27: 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-1118E	ja	ja ^d	ja	ja [25]	ja clinicaltrials.gov NCT01614821 [21] ICTRP NCT01614821 [22]	ja [26-28]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Die Studie PCYC-1118E war ursprünglich <i>Investigator-initiated</i> ohne Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers und wurde ab dem Auswertungsstatus von Pharmacyclics übernommen						

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-D zu hinterlegen.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PCYC-1118E	Phase II, einarmige, nicht randomisierte Studie, keine Verblindung	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem/refraktärem Morbus Waldenström, die eine bis vier Vortherapien erhalten hatten, ECOG PS ≤ 2 , klinisch-pathologische Morbus Waldenström-Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit nach den Kriterien des IWWM, adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion.	Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral (n = 63)	Ereignisgesteuert, Dauer der Behandlung bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder bis max. 40 Behandlungszyklen <i>Follow up:</i> bis zum Ende der Therapie, bei Studienabbruch eine Sicherheitsuntersuchung Teilnehmer mit Krankheitsprogression konnten weiterhin an der Studie teilnehmen, wenn sie nach Einschätzung des Studienarztes trotzdem von einer Ibrutinib-Therapie profitierten.	USA 05/2012 – 02/2014 (klinisches <i>Cut off</i> Datum für Analyse: 28.02.2014) Aktualisierte Analyse für Wirksamkeits-Endpunkte: 19.12.2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Ansprechdauer (Gesamtansprechen), Ansprechdauer (objektives Ansprechen), Zeit bis zum Gesamtansprechen, Zeit bis zum objektiven Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen <u>Explorative Endpunkte:</u> Veränderung der Milzgröße (Splenomegalie)

Tabelle 4-29: 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-1118E	Ibrutinib (p. o.): 420 mg/qd eines 4 Wo. Zyklus, max. 40 Zyklen	-
d: Tag, mg: Milligramm, p.o.: <i>Per os</i> (oral), qd: <i>Quaque die</i> (jeden Tag); Wo.: Woche		

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

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe ^a	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethni- zität n (%)	ECOG PS n (%)	Vor- thera- pien Median (Spanne)	Art der Vor- therapie n (%)	Monate seit Erst- diagnose ^b Median (Spanne)	IPSSWM Risiko ^c bei Baseline n (%)	Serum- IgM (g/L) Median (Spanne)	β ₂ -Mikro- globulin [n = 60] n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC- 1118E Gesamt- population	63	63 (44-86)	15/48 (23,8/ 76,2)	Kaukasier: 60 (95,2) andere: 3 (4,8)	0: 47 (74,6) 1: 16 (25,4)	2,0 (1,0 - 11,0)	Rituximab- beinhaltende Therapie: 58 (92,1) Cortico- steroid- e: 37 (58,7) Proteasom- Inhibitoren: 33 (52,4) Alkylierungs- mittel: 32 (50,8) Purin-analoga: 16 (25,4) Vinca- alkaloide: 9 (14,3) Immun- modulatoren: 8 (12,7) Anthracycline: 7 (11,1) Nucleosid- analoga: 2 (3,2)	73,7 (6,3 - 334,0)	niedriges Risiko: 15 (23,8) mittleres Risiko: 27 (42,9) hohes Risiko: 21 (33,3)	34,9 (7,2 - 83,9)	> 3 mg/L: 43 (68,3) ≤ 3 mg/L: 17 (27,0) Median: 3,9 mg/L Spanne: 1,4- 14,2 mg/L	Zytopenie gesamt: 40 (63,5) Hb ≤ 110 g/L: 38 (60,3) Thrombo- zytenzahl ≤ 100 × 10 ⁹ /L: 7 (11,1) ANC ≤ 1,5 × 10 ⁹ /L: 3 (4,8)

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

Studie Gruppe ^a	n	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Ge- schlecht w/m (%)	Ethni- zität n (%)	ECOG PS n (%)	Vor- thera- pien Median (Spanne)	Art der Vor- therapie n (%)	Monate seit Erst- diagnose ^b Median (Spanne)	IPSSWM Risiko ^c bei Baseline n (%)	Serum- IgM (g/L) Median (Spanne)	β ₂ -Mikro- globulin [n = 60] n (%)	Zytopenie n (%)
a: Anteile ergeben durch Runden ggf. nicht 100 %. b: Monate seit Erstdiagnose = (Erster Zeitpunkt der Studienmedikation – Zeitpunkt Diagnose) / 30,4375. c: IPSSWM benennt die folgenden fünf Risikofaktoren: Alter > 65 Jahre; Hämoglobin ≤ 11,5 g/dL; Plättchen ≤ 100 × 10⁹/L; β₂-Mikroglobulin > 3 mg/L und Serum-IgM Monoklonale Proteinkonzentration > 70 g/L. <i>Risk-at-baseline</i>-Kategorien sind wie folgt definiert - <i>low risk</i>: ≤ 1 Risikofaktor, ausgenommen Alter; <i>Intermediate risk</i>: 2 Risikofaktoren oder Alter > 65 Jahre; <i>High risk</i>: > 2 Risikofaktoren. ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; Hbg: Hämoglobin; IgM: Immunglobulin M; IPSSWM: <i>International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia</i>; Quelle: [25], Tabelle 7, 8, 10												

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Patientenpopulation: PCYC-1118E ist eine einarmige, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Phase II-Studie mit Ibrutinib bei erwachsenen Patienten über 18 Jahre (Median: 63 Jahre) mit rezidiviertem oder refraktärem Morbus Waldenström, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Im Median haben die Patienten dabei zwei Vortherapien erhalten. Sämtliche Studienteilnehmer wiesen einen *ECOG Performance*-Status von 0 oder 1 auf.

Intervention: Es wurde 420 mg Ibrutinib oral einmal täglich über eine Zykluslänge von 28 Tagen gegeben. Die maximale Dauer der Therapie betrug 40 Zyklen.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder bis zu einer maximalen Dauer von 40 Zyklen durchgeführt. Teilnehmer mit Krankheitsprogression konnten weiterhin an der Studie teilnehmen, wenn sie nach Einschätzung des Studienarztes trotzdem von einer Ibrutinib-Therapie profitierten. Bei vorzeitigem Studienabbruch wurde eine *Follow up*-Visite durchgeführt.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 28.02.2014 erhoben wurden (*Data Cut off Date for Analysis*). Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Ansprechrate*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen* sowie *progressionsfreies Überleben* liegen zusätzlich Daten einer aktualisierten Analyse vom 19.12.2014 vor.

Endpunkte: Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR). Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Dauer des Gesamtansprechens sowie des objektiven Ansprechens, die Zeit bis zum Gesamtansprechen und bis zum objektiven Ansprechen sowie das progressionsfreie Überleben erhoben. Zudem wurden zur Untersuchung von Nebenwirkungen die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet. Als explorativer patientenrelevanter Endpunkt wurde die Veränderung der Milzgröße beobachtet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um 95,2 % Kaukasier, so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, 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.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 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 4-31: 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-1118E	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-1118E um eine nicht vergleichende Studie handelt.

4.3.2.3.3.2 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 4-32: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1118E	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurde zum letzten Datum an dem der Studienteilnehmer noch dokumentiert nicht verstorben war oder zum Zeitpunkt der Datenanalyse, je nachdem welches Ereignis als Erstes eintrat.

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 des Endpunktes Gesamtüberleben wurde in der einarmigen Studie PCYC-1118E als hoch eingestuft. Die Untersucher und Erheber der Endpunkte waren nicht verblindet gegenüber der Behandlung der Patienten und die Studie wurde als Vergleich von Ibrutinib gegen eine historische Kontrolle mit patientenindividueller Therapie durchgeführt und nicht als RCT.

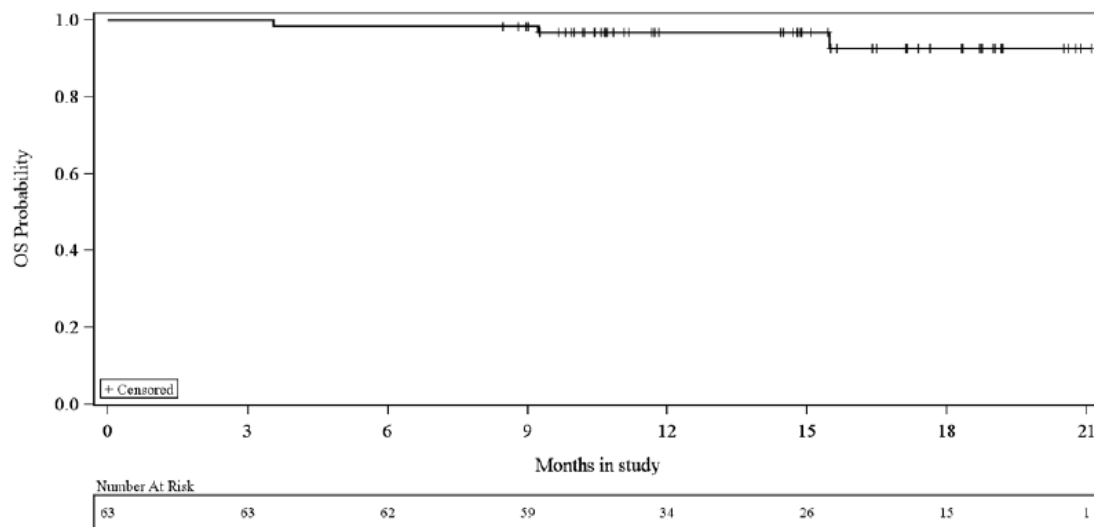
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (All Treated- Population)	n (%) (Verstorbene)	Gesamtüberleben		
			Monate, median	95 %-KI	Überlebensrate nach 18 Monaten (95 %-KI)
Mediane Studiendauer					
14,8 Monate	63	3 (4,8) ^a	n. e.	n. e.; n. e.	92,7 % ^b (76,6; 97,9)
24,4 Monate	63	3 (4,8)	n. e.	n. e.; n. e.	95,2 % ^c (k. A.; k. A.)
a: Davon n = 2 Fälle, die nach acht sowie zehn Monaten nach Studienabbruch verstorben sind. b: Anhand Kaplan-Meier-Methodik geschätzte 18-Monats-Überlebensrate. c: Beobachtete Überlebensrate nach 18 Monaten. n. e.: Nicht erreicht; k. A.: keine Angabe Quelle: [25], Tabelle 14.2.2.6; [29], Tabelle 6					

Das Gesamtüberleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten ermittelt. Zum Zeitpunkt der Analyse waren drei Studienteilnehmer (4,8 %) verstorben. Der Median für das Gesamtüberleben konnte zu diesem Zeitpunkt nicht berechnet werden. Die geschätzte Überlebensrate für 18 Monate betrug 92,7 % (95 %-KI: 76,6; 97,9) (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-5).

Zum Datenschnitt vom 19.12.2014, nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten, betrug die beobachtete Überlebensrate für 18 Monate 95,2 % (Tabelle 4-33). Damit wurde die Prognose von 92,7 % zum ersten Datenschnitt übertroffen.



Quelle: [25], Abbildung 6

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, mediane Studiendauer 14,8 Monate

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die Ergebnisse der Phase III-Studie PCYC-1127-CA noch ausstehen und hier nur die Ergebnisse der einarmigen Phase II-Studie PCYC-1118E dargestellt werden können, wurden die Ergebnisse zur Mortalität der einarmigen PCYC-1118E mit historischen Daten aus Krankenakten aus Deutschland verglichen. Ausgewertet wurden Patienten mit vorbehandeltem Morbus Waldenström, die unterschiedliche Therapieregime im Sinne einer patientenindividuellen Therapie erhalten hatten.

Die Anzahl Patienten, der Erhebungszeitraum, die Therapielinie und die eingesetzten Therapieregime der aus Krankenakten ermittelten Patientendaten sind in Tabelle 4-34 dargestellt.

Tabelle 4-34: Art und Anzahl der Vortherapien für die Behandlung von Morbus Waldenström in Deutschland

Land	Mono-/ Kombinations- Therapie	Therapie-Kombination	Therapielinien (n)				
			2	3	4	5	Alle
Deutschland	Mono-Therapie	Rituximab	3	5	0	0	8
		Bortezomib	1	2	0	0	3
		Cytarabin	0	0	1	1	2
		Chlorambucil	2	0	0	0	2
		Lenalidomid	0	0	1	0	1
		Cladribin	1	0	0	0	1
	Kombinations- Therapie	R-CHOP	3	1	2	0	6
		FCR	5	2	0	0	7
		FCR ± Mitoxantron	0	0	0	0	0
		Fludarabin + Rituximab	2	0	0	0	2
		Rituximab + Cyclophosphamid	1	1	0	0	2
		R + Cytarabin + Cisplatin	0	1	0	0	1
		Fludarabin + Cyclophosphamid	1	0	0	0	1
		RC + Vincristin (R + CO)	1	0	0	0	1
		CHOP	0	0	0	1	1
		R-CHOP + F	1	0	0	0	1
		Chlorambucil + Rituximab	1	0	0	0	1

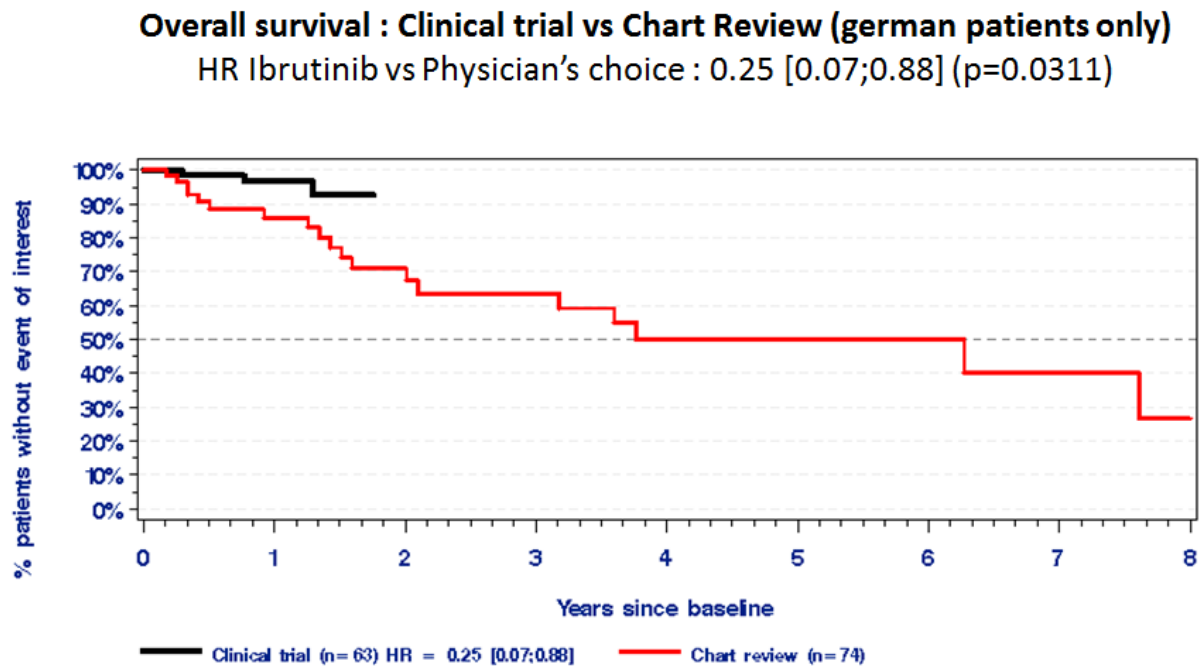
R: Rituximab; F: Fludarabin; C: Cyclophosphamid; O: Doxorubicin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab

Quelle: [1]

Daten dieser retrospektiven Analyse zur Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström aus Deutschland mit mindestens zwei Vortherapien zeigen, dass eine Therapie mit Ibrutinib einer Therapie mit anderen Wirkstoffen in dieser Situation überlegen ist. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist für Patienten der Studie PCYC-1118E statistisch signifikant höher als für Patienten, die eine andere Mono- oder Kombinationstherapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,25 (0,07; 0,88) p = 0,0311] [1].

Durch die herangezogenen Daten wird deutlich zum Ausdruck gebracht, dass die als zVT zu berücksichtigenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Chlorambucil und R-FCM (vgl. Argumentation zur zVT in Modul 3) in der Behandlungspraxis eine untergeordnete Rolle spielen. Der einzig für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassene Wirkstoffe Chlorambucil wird nur bei einer geringen Anzahl an Patienten eingesetzt.

Auch die vom G-BA durch die *Off-label* Richtlinie zu berücksichtigende Wirkstoffkombination R-FCM wird in der Behandlungspraxis nicht angewendet. Vielmehr wird hier auf die Kombinationstherapie ohne Mitoxantron, FCR, zurückgegriffen. Die Vielfalt der eingesetzten Therapeutika zeigt den bestehenden therapeutischen Bedarf an neuen und wirksamen Behandlungsoptionen.



Quelle: [1, 2]

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Vergleich von Ibrutinib mit retrospektiv erhobenen Behandlungsdaten

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um 95,2 % Kaukasier, so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Die retrospektiv erhobenen Behandlungsdaten zur Darstellung der vergleichenden Kaplan-Meier-Kurve wurden deutschen Patientenakten entnommen. 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.

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

4.3.2.3.3 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 4-35: Operationalisierung von Morbidität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung		
PCYC-1118E	<u>Gesamtansprechrate</u> : Geringfügiges Ansprechen (MR) oder besser (PR, VGPR, CR); <u>Objektive Ansprechrate</u> : Partielles Ansprechen (PR) oder besser (VGPR, CR) Beurteilung des Ansprechens gemäß der Kriterien für Therapieansprechen des IWWM [11]		
	Ansprech-kriterium	Prüfarzt	IRC
	CR:		
	<u>IgM-Werte:</u>	Normalisierung der Serum-IgM-Werte, kein Nachweis von IgM-Paraprotein durch Immunfixierung	Normalisierung der Serum-IgM-Werte in zwei aufeinanderfolgenden Messungen und negatives Ergebnis der Serum-Immunfixierung
	<u>Milz:</u>	Rückgang der Splenomegalie	Rückgang der Splenomegalie (längster Durchmesser ≤ 15 cm), radiologischer Nachweis
	<u>Lymphknoten:</u>	Rückgang der Adenopathie	Rückgang der Adenopathie (Lymphknoten $\leq 1,5$ cm), radiologischer Nachweis
	<u>Knochenmark:</u>	-	Kein Nachweis (< 5 %) auf Knochenmarkinfiltration durch Lymphoplasmazytisches Lymphom
	VGPR:		
	<u>IgM-Werte:</u>	≥ 90 % Reduktion	≥ 90 % Reduktion oder IgM-Werte innerhalb des Normbereichs; zwei aufeinanderfolgende Messungen erforderlich
	PR:		
	<u>IgM-Werte:</u>	≥ 50 % Reduktion	≥ 50 % Reduktion; zwei aufeinanderfolgende Messungen erforderlich
	MR:		
	<u>IgM-Werte:</u>	25-49 % Reduktion	≥ 25 % Reduktion; zwei aufeinanderfolgende Messungen erforderlich
	SD:		
	<u>IgM-Werte:</u>	< 25 % Veränderung	Kein Zutreffen von Kriterien für CR, VGPR, PR, MR oder PD
	<u>Milz:</u>	Keine neu auftretende oder keine Verschlechterung einer bestehenden Splenomegalie	Kein Zutreffen von Kriterien für PD
	<u>Lymphknoten:</u>	Keine neu auftretende oder keine Verschlechterung einer bestehenden Adenopathie	Kein Zutreffen von Kriterien für PD

Studie	Operationalisierung			
PD:	<u>IgM-Werte:</u>	Anstieg von > 25 % über dem geringsten erfassten Wert	Anstieg von ≥ 25 % mit einem Gesamtanstieg von mindestens 500 mg/dL vom Nadir	
	<u>Milz:</u>	-	• Neue Manifestation (längste Dimension > 15 cm) und eine absolute Zunahme von $\geq 100 \text{ cm}^3$ vom VE-Nadir, oder • bei längster Dimension > 15 cm zur <i>Baseline</i> ≥ 50 % Anstieg vom VE-Nadir und eine absolute Zunahme von $\geq 100 \text{ cm}^3$ vom VE-Nadir	
	<u>Lymphknoten:</u>	-	• Auftreten neuer Lymphknoten mit > 1,5 cm in einer Achse • ≥ 50 % Anstieg des SPD vom Nadir bei ≥ 1 Knoten • ≥ 50 % Zunahme des längsten Durchmesser eines vorherigen Knoten > 1 cm der kürzesten Achse	
	<u>Knochenmark:</u>	-	Neuer oder wieder auftretender Knochenmarksbefall	
	<u>Andere:</u>	Progression jeglicher Krankheitsbezogener Symptome, Tod jeglicher Ursache, Initiation einer neuen anti-neoplastischen Therapie	• Neu auftretende extranodale Manifestation • Neue symptomatische Erkrankung auf der Basis von malignem Pleuraerguss, Bing-Neel-Syndrom, Amyloidose, <i>Light-chain-deposition</i>-Syndrom oder anderer Paraprotein-vermittelter Erkrankung	
<u>Ansprechdauer:</u> Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen (MR oder besser) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Eintritt des Todes. Nicht-Ansprecher wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Zensierungsregeln entsprachen denen, die für das progressionsfreie Überleben angewendet wurden.				
<u>Zeit bis zum Ansprechen:</u> Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (MR oder besser).				
<u>Progressionsfreies Überleben:</u> Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression (Ereignis) oder zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache (Ereignis). Studienteilnehmer ohne PD, die zum klinischen <i>Cut-off</i> nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Teilnehmer ohne <i>Baseline-Assessment</i> oder ohne <i>post-Baseline</i> Assessment wurden am Tag 1 zensiert.				
<u>Veränderung der Milzgröße:</u> Das Milzvolumen wurde anhand von CT-Aufnahmen oder vergleichbarer radiologischer Bildgebung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee (<i>Independent Radiology Review</i>) bestimmt. Für Studienteilnehmer mit Splenomegalie (> 315 cm ³ , volumetrische Bestimmung) oder Adenopathie zur <i>Baseline</i> wurde <i>Follow up</i> -CT-Aufnahmen angefertigt und die Milzgröße zum 6. und 12. Zyklus durch eine unabhängige radiologische Bewertung erneut beurteilt.				

Studie	Operationalisierung
	CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); IWWM: International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia MR: Geringfügiges Ansprechen (<i>Minor Response</i>); PD: Progressive Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); SD: Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>); SPD: Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser (<i>Sum of the Product of the Diameters</i>); VE: <i>Enlarged portion of the spleen</i> ; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very good Partial Disease</i>) Quelle: [25, 30]

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

Das Verzerrungspotenzial der Morbiditätsparameter Gesamtansprechrates, objektives Ansprechen, Ansprechdauer (Gesamtansprechen und objektives Ansprechen), Zeit bis zum Ansprechen (Gesamtansprechen und objektives Ansprechen) und progressionsfreies Überleben wird zusammenfassend beschrieben, da die Bewertung dieser Response-Endpunkte auf Basis der gleichen Erhebungs-Kriterien erfolgt und somit keine Unterschiede in der Bewertung zu beobachten sind. Die Veränderung der Milzgröße wurde abweichend hiervon von einem unabhängigen radiologischen Komitee beurteilt. Da Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt gelten, muss auch hier trotz objektiver Erhebung von einer hohen Verzerrung ausgegangen werden.

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 4-36: Ergebnisse für Gesamtansprechrates, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (All Treated- Population)	Gesamtansprechrates			
		Prüfarzt		IRC	
Mediane Studiendauer		n (%)	95 %-KI (%)	n (%)	95 %-KI
14,8 Monate	63	55 (87,3) ^a	76,5; 94,4	52 (82,5) ^a	70,9; 90,9
24,4 Monate	63	57 (90,5)	80,4; 96,4	k. A.	k. A.
a: Die statistischen Zielkriterien für die Gesamtansprechrates wurden erfüllt, da die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls den prä-spezifizierten Wert von 32 % übersteigt (1-seitiger p-Wert < 0,0001). k. A.: keine Angabe; IRC: <i>Independent Review Committee</i> Quelle: [25], Tabelle 14.2.1.1; [29], Tabelle 5 und S. 17 (Question 8)					

Die Analyse der Prüfarzt-erhobenen Daten des primären Endpunktes *Gesamtansprechen* (MR oder besser) zeigte für die Gesamtstudienpopulation nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten eine Ansprechrates von 87,3 % (95 %-KI: 76,5; 94,4). Die prä-spezifizierten statistischen Kriterien wurden hierbei erfüllt, da die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Gesamtansprechrates den Wert von 32 % deutlich überschreitet ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse für die Gesamtansprechrates wurden durch eine Auswertung des unabhängigen Prüfkomitees (IRC) bestätigt: 82,5 % (95 %-KI: 70,9; 90,0) (Tabelle 4-36).

Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die Prüfarzt-erhobene Gesamtansprechrates 90,5 % (95 %-KI: 80,4; 96,4) (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für objektive Ansprechrates, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (All Treated- Population)	objektive Ansprechrates			
		Prüfarzt		IRC	
Mediane Studiendauer		n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI
14,8 Monate	63	44 (69,8) ^a	57,0; 80,8	39 (61,9) ^a	48,8; 73,9
24,4 Monate	63	46 (73,0)	k. A.; k. A.	k. A.	k. A.; k. A.

a: Die statistischen Zielkriterien für die Gesamtansprechrates wurden erfüllt, da die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls den prä-spezifizierten Wert von 32 % übersteigt (1-seitiger p-Wert $< 0,0001$).
k. A.: keine Angabe; IRC: *Independent Review Committee*
Quelle: [25], Tabelle 14.2.1.1; [29], Tabelle 6

Die Prüfarzt-erhobene *objektive Ansprechrates* betrug nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten 69,8 % (95 %-KI: 57,0; 80,08). Auch hier wurde das primäre Ziel der Studie erreicht, die prä-spezifizierte untere Grenze für das Konfidenzintervall der Ansprechrates von 32 % zu überschreiten ($p < 0,0001$). Die IRC-Auswertung bestätigte das Prüfarztergebnis mit einer objektiven Ansprechrates von 61,9 % (95 %-KI: 48,8; 73,9) (Tabelle 4-37).

Die Prüfarzt-Auswertung ergab nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten eine objektive Ansprechrates von 73,0 % (Tabelle 4-37).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um 95,2 % Kaukasier, so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, 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.

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 4-38: Ergebnisse für Ansprechdauer (Gesamtansprechen), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (All Treated-Population)	Ansprechdauer (Gesamtansprechen)					
		Prüfarzt			IRC		
Mediane Studiendauer		n (%) ^a	Monate, Median (95 %-KI)	Rate ^b nach 18 Monaten	n (%) ^a	Monate, Median (95 %-KI)	Rate ^b nach 18 Monaten
14,8 Monate	63	55 (87,3)	n. e. (n. e.; n. e.)	86,1 %	52 (82,5)	n. e. (n. e.; n. e.)	80,9 %
24,4 Monate	63	57 (90,5)	n. e. (n. e.; n. e.)	73,7 %	k. A.	k. A.	k. A.

a: Anzahl der Studienteilnehmer, die mindestens ein MR zeigten.
b: Kaplan-Meier-Punktschätzer der ereignisfreien Rate nach 18 Monaten.
IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angabe; n. e.: nicht erreicht
Quelle: [25], Tabelle 14.2.2.1 und 14.2.2.2; [29], Tabelle 6

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ansprechdauer (Objektives Ansprechen), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (All Treated-Population)	Ansprechdauer (Objektives Ansprechen)					
		Prüfarzt			IRC		
Mediane Studiendauer		n (%) ^a	Monate, Median	95 %-KI	n (%) ^a	Monate, Median	95 %-KI
14,8 Monate	63	44 (69,8)	n. e.	n. e.; n. e.	39 (61,9)	n. e.	n. e.; n. e.

a: Anzahl der Studienteilnehmer, die mindestens eine PR zeigten.
IRC: Independent Review Committee; n. e.: nicht erreicht
Quelle:[25], Tabelle 14.2.2.1 und 14.2.2.2

Nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten wurde zum Zeitpunkt der Analyse durch Prüfarzte für die Teilnehmer, die mindestens ein geringfügiges Ansprechen (MR) zeigten, der Median der Ansprechdauer weder für das Gesamtansprechen (Tabelle 4-38) noch für das objektive Ansprechen (Tabelle 4-39) erreicht. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit eine Ansprechdauer (Gesamtansprechen) von 18 Monaten zu erreichen, betrug zu diesem Zeitpunkt 86,1 %. Diese Ergebnisse wurden durch das IRC bestätigt.

Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten lag laut Prüfarzt-Auswertung die geschätzte Wahrscheinlichkeit, eine Ansprechdauer von 18 Monaten zu erreichen bei 73,7 % (Tabelle 4-38).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um 95,2 % Kaukasier, so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, 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.

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 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum Gesamtansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (All Treated- Population)	Zeit bis zum Gesamtansprechen					
		Prüfärzt			IRC		
		n (%) ^a	Monate, Median	Spanne	n (%) ^a	Monate, Median	Spanne
14,8 Monate	63	55 (87,3)	1,0	0,69 - 13,37	52 (82,5)	1,0	0,69 - 13,37
24,4 Monate	63	57 (90,5)	1,0	0,69 - 16,36	k. A.	k. A.	k. A.
a: Anzahl der Studienteilnehmer, die mindestens ein MR zeigten IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; k. A.: keine Angabe Quelle: [25], Tabelle 14.2.2.3; [29], Tabelle 6							

Die Zeit bis zum Gesamtansprechen wurde für alle Studienteilnehmer berechnet, welche mindestens ein geringfügiges Ansprechen zeigten. In der Gesamtstudienpopulation betrug die durch Prüfärzte ermittelte mediane Zeit bis zum Gesamtansprechen 1,0 Monate (Spanne: 0,69 - 13,37 Monate). Die Ergebnisse des IRC stimmten mit diesen Werten überein (Tabelle 4-40).

Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die durch Prüfärzte ermittelte mediane Zeit bis zum Ansprechen weiterhin 1,0 Monate (Spanne: 0,69 - 16,36 Monate) (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zum objektiven Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (All Treated- Population)	Zeit bis zum objektiven Ansprechen					
		Prüfarzt			IRC		
Mediane Studiendauer		n (%) ^a	Monate, Median	Spanne	n (%) ^a	Monate, Median	Spanne
14,8 Monate	63	44 (69,8)	1,6	0,72 - 13,67	39 (61,9)	1,2	0,72 - 13,37

a: Anzahl der Studienteilnehmer, die mindestens ein PR zeigten
 IRC: Independent Review Committee
 Quelle: [25], Tabelle 14.2.2.3

Die Zeit bis zum objektiven Ansprechen wurde für alle Studienteilnehmer berechnet, welche mindestens ein partielles Ansprechen zeigten. In der Gesamtstudienpopulation betrug die durch Prüfarzte ermittelte mediane Zeit bis zum objektiven Ansprechen 1,6 Monate (Spanne: 0,72 - 13,67 Monate). Das IRC berichtete von einer medianen Zeit bis zum objektiven Ansprechen von 1,2 Monaten (Spanne: 0,72 - 13,37 Monate) (Tabelle 4-41).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

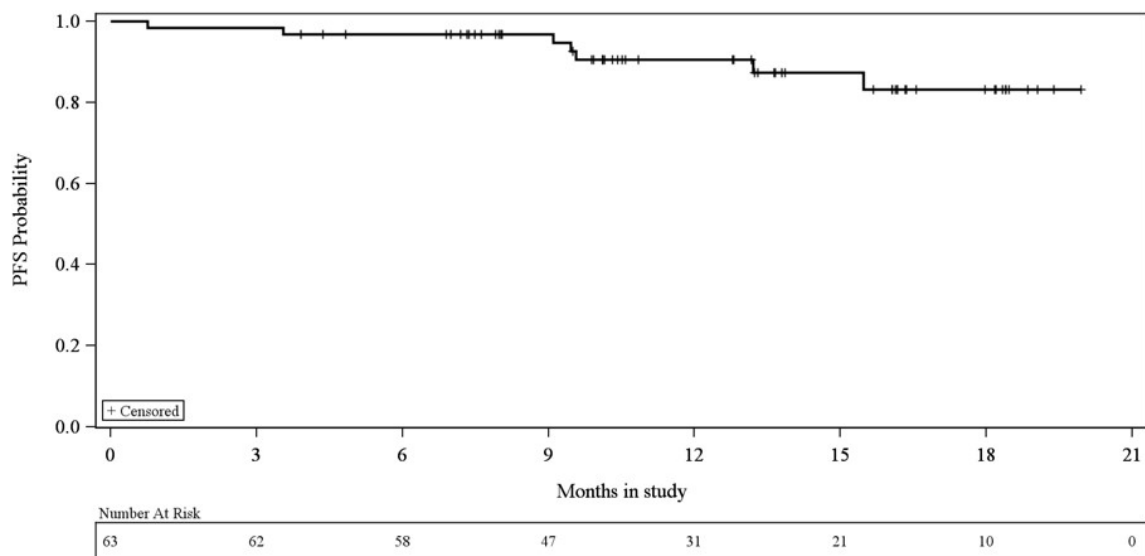
Die Studie wurde in drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um 95,2 % Kaukasier, so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, dass sie 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.

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 4-42: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC- 1118E	n (<i>All Treated- Popula- tion</i>)	Prüfarzt			IRC		
Mediane Studien- dauer		Monate, Median (95 %-KI)	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis ^a (%)	Rate ^b nach 18 Mo- naten	Monate, Median (95 %-KI)	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis ^a (%)	Rate ^b nach 18 Mo- naten
Progressionsfreies Überleben							
14,8 Monate	63	n. e. (n. e.; n. e.)	7 (11,1)	83,2 %	n. e. (n. e.; n. e.)	11 (17,5)	79,5 %
24,4 Monate	63	n. e. (n. e.; n. e.)	k. A.	80,0 %	k. A.	k. A.	k. A.
a: Progression oder Tod. b: Kaplan-Meier-Punktschätzer der progressionsfreien Rate nach 18 Monaten. IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; k. A.: keine Angabe; n. e.: nicht erreicht Quelle: [25], Tabelle 14.2.2.5; [29] Tabelle 6							



Quelle: [25], Abbildung 4

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-Ergebnisse), mediane Studiendauer 14,8 Monate.

Das Progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten anhand von Prüfarzt-Ergebnissen sowie anhand von Ergebnissen des IRC berechnet. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht (Tabelle 4-42 und Abbildung 4-7). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach 18 Monaten betrug laut Prüfarzt-Ergebnissen 83,2 % sowie 79,5 % laut IRC-Ergebnissen.

Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach 18 Monaten 80,0 % (Prüfarzt-Ergebnisse) (Tabelle 4-42).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um 95,2 % Kaukasier, so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, 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.

Veränderung der Milzgröße

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 4-43: Ergebnisse für Veränderung der Milzgröße, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie PCYC-1118E	Gesamtpopulation n = 63 n (%)	Studienteilnehmer mit PR oder besser ^a n = 39 n (%)	Studienteilnehmer ohne Ansprechen ^b n = 24 n (%)
Splenomegalie zur <i>Baseline</i> ^c	26 (41,3)	21 (53,8)	5 (20,8)
jegliche Reduktion im Vergleich zur <i>Baseline</i> ^{d,e} , n (%)	24/25 (96,0)	20/21 (95,2)	4/4 (100,0)
kein <i>Follow-up</i> oder nicht auswertbar	1	0	1
a: Objektives Ansprechen, IRC-Auswertung. b: MR oder kein Ansprechen, IRC-Auswertung. c: > 315 cm ³ , durch volumetrische Untersuchung festgestellt. d: definiert als volumetrische Reduktion in der <i>Enlarged Portion</i> im Vergleich zur <i>Baseline</i> oder Normalisierung der Länge (Längendurchmesser ≤ 15 cm). e: basierend auf geringstem <i>Post-Baseline</i> -Wert. IRC: <i>Independent Review Committee</i> Quelle: [25], Tabelle 14.2.3.2.2			

Zum Zeitpunkt des Screenings wurde bei 26 Studienteilnehmern (41,3 %) eine Splenomegalie durch eine volumetrische Untersuchung festgestellt (Tabelle 4-43). Bei 24 von 25 (96,0 %) dieser Studienteilnehmer, von denen *Follow up*-Daten verfügbar waren, wurde eine Reduktion der Milzgröße im Verlauf der Ibrutinib-Therapie festgestellt. 21 (53,8 %) der Studienteilnehmer mit einer Splenomegalie zur *Baseline* zeigten ein objektives Ansprechen (IRC-Beurteilung) und bei 20 dieser Teilnehmer zeigte sich eine Reduktion der Milzgröße im Vergleich zur *Baseline*. Fünf Studienteilnehmer mit Splenomegalie zur *Baseline* zeigten laut IRC-Beurteilung kein oder nur ein geringes Ansprechen, was durch das Fehlen von zwei aufeinanderfolgenden Nachweisen der Absenkung des IgM-Spiegels bedingt war. Für vier dieser Teilnehmer waren *Follow up*-Daten verfügbar, welche zeigten dass es dennoch zu einer Reduktion der Milzgröße im Verlauf der Ibrutinib-Therapie kam.

Tabelle 4-44: Zusammenfassung Veränderung der Milzgröße, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Responder)

Studie PCYC-1118E	Wert zur <i>Baseline</i> Mittelwert (±SD) Median (Min, Max)	Wert zum Zyklus Mittelwert (±SD) Median (Min, Max)	Anzahl analysierter Studien- teilnehmer ^a	Veränderung (%) (±SD) Median (Min, Max)
Zyklus 6				
Milzvolumen cm ³	439,6 (402,71) 344,6 (108,0; 2370,0)	347,4 (317,41) 276,0 (89,0; 1656,0)	41	-18,8 (17,34) -19,9 (-53,8; 13,9)
Vergrößerter Anteil der Milz cm ³	124,6 (402,71) -51,9 (-207,0; 2055,0)	32,4 (317,41) -39,0 (-226,0; 1341,0)	41	-35,8 (97,19) -24,8 (-447,6; 140,7)
Längendurchmesser cm	12,1 (2,75) 12,2 (7,9; 23,0)	11,4 (2,60) 11,4 (7,0; 21,3)	41	-6,2 (6,56) -6,7 (-18,5; 14,2)
Zyklus 12				
Milzvolumen cm ³	468,7 (433,42) 349,2 (108,0; 2370,0)	366,3 (381,36) 272,0 (91,0; 1836,0)	34	-22,2 (17,6) -22,1 (-55,8; 9,6)
Vergrößerter Anteil der Milz cm ³	153,7 (433,42) -54,8 (-207,0; 2055,0)	51,3 (381,36) -43,0 (-224,0; 1521,0)	34	-32,9 (98,57) -21,5 (-295,2; 246,2)
Längendurchmesser cm	12,6 (2,86) 12,2 (7,9; 23,0)	11,7 (2,86) 11,4 (7,8; 22,2)	34	-7,0 (6,95) -6,3 (-21,0; 7,1)
a: Gesamtanzahl analysierter Studienteilnehmer zur <i>Baseline</i> n=52 (IRC Overall Responder). SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>) Quelle: [25], Tabelle 14.2.3.4				

Eine Reduktion der Splenomegalie erfolgte früh (Zyklus 6) und war auch im weiteren Verlauf der Ibrutinib-Therapie beständig (Zyklus 12, Tabelle 4-44). Sowohl bei Erfassung des Gesamtvolumens der Milz als auch bei Betrachtung des vergrößerten Anteils der Milz (> 315 cm³) und des Längendurchmessers wurde eine Reduktion der Milzgröße beobachtet. Mehr als die Hälfte der jeweils zum Zyklus 6 und zwölf analysierten Teilnehmer wiesen ein Milzvolumen < 315 cm³ und somit eine Rückkehr zu Normalwerten der Milzgröße auf (medianes Milzvolumen zum Zyklus 6: 276 cm³ und zum Zyklus 12: 272 cm³, Tabelle 4-44).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um 95,2 % Kaukasier, so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, 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.

4.3.2.3.4 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Nebenwirkungen– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1118E	<u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Nebenwirkungen wurden anhand des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MeDRA) kodiert und die Schwere der unerwünschten Ereignisse (UE) nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> (NCI CTC) (Version 4.0) klassifiziert: • <u>Übersicht über Gesamthäufigkeiten unerwünschter Arzneimittelereignisse</u> • unerwünschte Ereignisse • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • $UE \geq \text{CTC-Grad } 3$ • <u>Detailldarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 2\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT)</u> • SUE • $UE \geq \text{CTC-Grad } 3$ • <u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> Schwere Blutung: Blutungen $\geq \text{CTC-Grad } 3$ oder höherer Schweregrad oder welche, die in folgenden Befunden resultieren: intraokulare Blutungen welche einen Sehverlust nach sich ziehen, die Notwendigkeit der Transfusion von ≥ 2 Einheiten roter Blutkörperchen oder eine entsprechende Menge des gesamten Blutes, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Darüber hinaus werden intrakraniale Blutungen (einschließlich Subduralhämatome, Epiduralhämatome und intrazerebraler Blutungen) jeglicher Schweregrade als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 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.

Da Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt gelten, muss auch hier trotz objektiver Erhebung anhand der validierten MeDRA Kodierung und der Einstufung der Schwere der Nebenwirkungen anhand der NCI CTC von einer hohen Verzerrung ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-46: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC- 1118E	n (Safety Population)	Gesamthäufigkeit Studienteilnehmer mit UE, n (%)				
		Jegliches UE	Jegliches SUE	UE, die zum Therapieab- bruch führten	Todesfälle ^a	Jegliches UE ≥ CTC Grad 3
Gesamt- population	63	63 (100)	24 (38,1)	6 (9,5)	1 (1,6)	32 (50,8)
a: Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [25], Tabelle 19						

Sämtliche Studienteilnehmer (100 %) erlitten im Verlauf der Ibrutinib-Therapie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-46). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 24 Studienteilnehmern (38,1 %) auf. Bei sechs Studienteilnehmern (9,5 %) traten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Ibrutinib-Therapie führten und ein Studienteilnehmer (1,6 %) verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. Nebenwirkungen mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 traten bei 32 Studienteilnehmern (50,8 %) auf.

Tabelle 4-47: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 2\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (Safety-Population) n (%)		
PT	Gesamtpopulation (n = 63)		
	Alle Grade ^a	Grad 3	Grad 4
SUE			
Thrombozytopenie	2 (3,2)	0	2 (3,2)
Pyrexie	3 (4,8) ^b	2 (3,2)	0
Pneumonie	2 (3,2)	2 (3,2)	0
UE $\geq$ CTC-Grad 3			
Neutropenie	11 (17,5)	7 (11,1)	4 (6,3)
Thrombozytopenie	8 (12,7)	5 (7,9)	3 (4,8)
Anämie	2 (3,2)	2 (3,2)	0
Vorhofflimmern	2 (3,2)	2 (3,2)	0
Pneumonie	2 (3,2)	2 (3,2)	0
Pyrexie	2 (3,2)	2 (3,2)	0
Febrile Neutropenie	2 (3,2)	1 (1,6)	1 (1,6)
a: Für UE $\geq$ CTC-Grad 3 entspricht dies Grad 3 oder höher. b: Pyrexie: Ein Fall mit Schweregrad 2 (1,6 %) CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [25], Tabelle 22, 23			

Als schwerwiegende Nebenwirkungen traten im Verlauf der Ibrutinib-Therapie Thrombozytopenie (3,2 %), Pyrexie (4,8 %) sowie Pneumonie (3,2 %) bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer auf. Nebenwirkungen mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 , die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer auftraten, waren Neutropenie (17,5 %), Thrombozytopenie (12,7 %), Anämie (3,2 %), Vorhofflimmern (3,2 %), Pneumonie (3,2 %), Pyrexie (3,2 %) sowie febrile Neutropenie (3,2 %) (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1118E	n (Safety-Population) n (%)
	Gesamtpopulation (n = 63)
schwere Blutungen	1 (1,6)
Quelle: [25], Tabelle 14.3.1.8	

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse trat bei einem Studienteilnehmer (1,6 %) eine schwere Blutung in zeitlichem Zusammenhang mit der Ibrutinib-Therapie auf (Tabelle 4-48).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Bei der Studienpopulation handelt es sich um 95,2 % Kaukasier, so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, 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.

4.3.2.3.3.5 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.***

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, objektives Ansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Veränderung der Milzgröße* sowie *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, *Baseline ECOG Performance-Status*, Anzahl an Vortherapien, *Baseline Hämoglobinkonzentration* ≤ 11 g/dL, *Baseline IgM-Konzentration* sowie *Baseline β_2 -Mikroglobulin* dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-49 bis Tabelle 4-52 aufgeführt.

Da es sich in der hier vorliegenden Studie um eine einarmige Studie handelt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist es nicht möglich, eventuelle relative Effektmodifikatoren nachzuweisen. Es kann lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die hier untersuchten Endpunkte hat. 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

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, objektives Ansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Veränderung der Milzgröße^a

Endpunkt Subgruppe	Gesamt- über- leben ^b	Gesamtansprechen		Objektives Ansprechen		Ansprechdauer		Zeit bis zum Ansprechen		Progressionsfreies Überleben		Verän- derung der Milz- größe ^c
		Prüf- arzt	IRC	Prüf- arzt	IRC	Prüf- arzt	IRC	Prüf- arzt	IRC	Prüf- arzt	IRC	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5623	0,1477	0,75	0,7879	0,6088	0,0251	0,0166	0,0453	0,1624	0,0399	0,0256	1,0000
Geschlecht (m, w)	0,0511	0,0835	0,4352	0,7566	0,7665	0,6855	0,5896	0,1300	0,9923	0,1218	0,7209	1,0000
Baseline ECOG PS (0 vs. ≥ 1)	0,0377	0,4075	1	1	0,3718	0,3887	0,2310	0,5938	0,0526	0,0559	0,0547	1,0000
Anzahl an Vortherapien (1 - 2 vs. > 2)	0,0816	0,2565	0,0433	0,0994	0,0697	0,0639	0,2770	0,5752	0,7272	0,0659	0,1446	0,3600
Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL (ja vs. nein)	0,1135	0,2470	0,0961	0,0043	0,0328	0,4433	0,4197	0,1131	0,1494	0,1227	0,0949	1,0000
IgM-Wert (< 40 g/L vs. ≥ 40 g/L)	0,8122	1	0,5017	0,5834	0,3021	0,6353	0,2488	0,4476	0,1533	0,8570	0,3488	1,0000
β_2-Mikroglobulin (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L)	0,5658	0,7859	0,8399	0,1602	0,0065	0,9548	0,0527	0,1439	0,0792	0,7021	0,3585	1,0000

a: Subgruppenanalysen erfolgten auf Basis der Gesamtpopulation (*All Treated*-Population).

b: Mortalität wurde allein durch den Prüfarzt erfasst.

c: Subgruppenanalyse erfolgte auf Basis der Teilnehmer mit einer Splenomegalie zur *Baseline* (n = 26, volumetrische Erfassung durch radiologisches Komitee).IRC: *Independent Review Committee*p-Werte für *time-to-event* Endpunkte basieren auf dem log-rank Test und p-Werte für Wirksamkeits-Endpunkte basieren auf dem Fisher's Exact Test.

Quelle: [31]

Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden parallel für die Ergebnisse der Prüfarzt-Untersuchungen und die Ergebnisse des IRC durchgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchungen durch Prüfarzt und IRC lieferten nicht in allen Fällen konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-49). Es sind nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Detail aufgeführt, in denen sowohl die Prüfarzt- als auch die IRC-Ergebnisse einen Beleg oder einen Hinweis für einen Einfluss der Subgruppenzugehörigkeit ergaben (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Einfluss unterschiedlicher Parameter auf Wirksamkeitsendpunkte (mit $p < 0,2$, Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, objektives Ansprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben)

Studie PCYC-1118E	Prüfarzt			IRC		
	Anzahl Ereignisse n/N (%) ^a	Median (95 %-KI)	p- Wert ^b	Anzahl Ereignisse n/N (%) ^a	Median (95 %-KI)	p-Wert ^b
Gesamtüberleben ^c						
Geschlecht						
Männer	1/ 48 (2)	n. e.	0,0511	-	-	_d
Frauen	2/ 15 (13)	n. e.		-	-	
Baseline ECOG PS-						
0	1/ 47 (2)	n. e.	0,0377	-	-	_d
≥ 1	2/ 16 (13)	n. e.		-	-	
Anzahl an Vorthapien						
1 - 2	0/ 32 (0)	n. e.	0,0816	-	-	_d
> 2	3/ 31 (10)	n. e.		-	-	
Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL						
ja	3/ 38 (8)	n. e.	0,1135	-	-	_d
nein	0/ 25 (0)	n. e.		-	-	
Gesamtansprechen						
Alter						
< 65 Jahre	30/ 32 (94)	-	0,1477	-	-	k. I.
≥ 65 Jahre	25/ 31 (81)	-		-	-	
Geschlecht						
Männer	44/ 48 (92)	-	0,0835	-	-	k. I.
Frauen	11/ 15 (73)	-		-	-	
Anzahl an Vorthapien						
1 - 2	-	-	k. I.	23/ 32 (72)	-	0,0433
> 2	-	-		29 /31 (94)	-	

Studie PCYC-1118E	Prüfarzt			IRC		
	Anzahl Ereignisse n/N (%) ^a	Median (95 %-KI)	p- Wert ^b	Anzahl Ereignisse n/N (%) ^a	Median (95 %-KI)	p-Wert ^b
Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL						
ja	-	-	k. I.	34/ 38 (89)	-	0,0961
nein	-	-		18/ 25 (72)	-	
Objektives Ansprechen						
Anzahl an Vorthapien						
1 - 2	19/ 32 (59)	-	0,0944	16/ 32 (50)	-	0,0697
> 2	25/ 31 (81)	-		23/ 31 (74)	-	
Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL						
ja	32/ 38 (84)	-	0,0043	28/ 38 (74)	-	0,0328
nein	12/ 25 (48)	-		11/ 25 (44)	-	
β ₂ -Mikroglobulin						
≤ 3 mg/L	9/ 17 (53)	-	0,1602	6/ 17 (35)	-	0,0065
> 3 mg/L	32/ 43 (74)	-		32/ 43 (74)	-	
unbekannt	3/ 3 (100)	-		1/ 3 (33)	-	
Ansprechdauer						
Alter						
< 65 Jahre	0/ 32 (0)	n. e. (n. b.)	0,0251	1/ 32 (3)	n. e. (n. b.)	0,0166
≥ 65 Jahre	4/ 31 (13)	n. e. (15,443; -)		7/ 31 (23)	n. e. (11,344; -)	
Anzahl an Vorthapien						
1 - 2	0/ 32 (0)	n. e. (n. b.)	0,0639	-	-	k. I.
> 2	4/ 31 (13)	n. e. (15,443; -)		-	-	
β ₂ -Mikroglobulin						
≤ 3 mg/L	-	-	k. I.	4/ 17 (24)	n. e. (7,934; -)	0,0527
> 3 mg/L	-	-		3/ 43 (7)	n. e. (n. b.)	
Unbekannt	-	-		1/ 3 (33)	n. e. (7,180; -)	

Studie PCYC-1118E	Prüfarzt			IRC		
	Anzahl Ereignisse n/N (%) ^a	Median (95 %-KI)	p- Wert ^b	Anzahl Ereignisse n/N (%) ^a	Median (95 %-KI)	p-Wert ^b
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)						
Alter						
< 65 Jahre	30/ 32 (94)	0,984 (0,951; 1,180)	0,0453	27/ 32 (84)	0,984 (0,918; 1,180)	0,1624
≥ 65 Jahre	25/ 31 (81)	0,984 (0,918; 1,115)		25/ 31 (81)	1,049 (0,918; 1,148)	
Geschlecht						
Männer	44/ 48 (92)	1,016 (0,951; 1,148)	0,1300	-	-	k. I.
Frauen	11/ 15 (73)	0,918 (0,852; 1,115)		-	-	
Baseline ECOG PS						
0	-	-	k. I.	39/ 47 (83)	0,951 (0,918; 1,115)	0,0526
≥ 1	-	-		13/ 16 (81)	1,803 (0,984; 5,213)	
Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL						
Ja	35/ 38 (92)	0,951 (0,918; 1,115)	0,1131	34/ 38 (89)	0,967 (0,918; 1,148)	0,1494
Nein	20/ 25 (80)	1,049 (0,918; 1,180)		18/ 25 (72)	1,131 (0,951; 1,180)	
IgM-Wert						
< 40 g/L	-	-	k. I.	29/ 37 (78)	0,984 (0,918; 1,180)	0,1533
≥ 40 g/L	-	-		23/ 26 (88)	1,115 (0,951; 1,246)	
β ₂ -Mikroglobulin						
≤ 3 mg/L	14/ 17 (82)	1,475 (0,918; 7,279)	0,1439	13/ 17 (76)	1,246 (0,951; 1,902)	0,0792
> 3 mg/L	38/ 43 (88)	0,967 (0,918; 1,049)		36/ 43 (84)	0,967 (0,918; 1,115)	
Unbekannt	3/ 3 (100)	0,951 (0,918; 4,393)		3/ 3 (100)	0,951 (0,918; 4,393)	
Progressionsfreies Überleben ^c						
Alter						
< 65 Jahre	1/ 32 (3)	n. e.	0,0399	2/ 32 (6)	n. e.	0,0256
≥ 65 Jahre	6/ 31 (19)	n. e. (15,443; -)		9/ 31 (29)	n. e. (11,344; -)	

Studie PCYC-1118E	Prüfarzt			IRC		
	Anzahl Ereignisse n/N (%) ^a	Median (95 %-KI)	p- Wert ^b	Anzahl Ereignisse n/N (%) ^a	Median (95 %-KI)	p-Wert ^b
Geschlecht						
Männer	4/ 48 (8)	n. e.	0,1218	-	-	k. I.
Frauen	3/ 15 (20)	n. e. (13,180; -)		-	-	
Baseline ECOG PS						
0	4/ 47 (9)	n. e.	0,0559	6/ 47 (13)	n. e.	0,0547
≥ 1	3/ 16 (19)	n. e. (13,180; -)		5/ 16 (31)	n. e. (8,0; -)	
Anzahl an Vorthérapien						
1 – 2	1/ 32 (3)	n. e.	0,0659	3/ 32 (9)	n. e.	0,1446
> 2	6/ 31 (19)	n. e. (15,443; -)		8/ 31 (26)	n. e. (11,344; -)	
Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL						
Ja	6/38 (16)	n. e. (15,443; -)	0,1227	9/ 38 (24)	n. e.	0,0949
Nein	1/ 25 (4)	n. e.		2/ 25 (8)	n. e.	
a: Subgruppenanalysen erfolgten auf Basis der Gesamtpopulation (<i>All Treated</i> -Population). b: p-Werte für <i>time-to-event</i> Endpunkte basieren auf dem log-rank Test und p-Werte für Wirksamkeits- Endpunkte basieren auf dem Fisher’s Exact-Test. c: Als Ereignis wird hier die Anzahl der Todesfälle berücksichtigt. d: Mortalität wurde allein durch den Prüfarzt erfasst. e: Als Ereignis wird hier Krankheitsprogression oder Tod angesehen. k. I.: keine Interaktion (p > 0.2) Quelle: [31]						

Alter

Die Ansprechdauer von Studienteilnehmern mit einem Alter < 65 Jahre unterschied sich statistisch signifikant von der Dauer des Ansprechens der Studienteilnehmer, die der Altersgruppe ≥ 65 Jahre angehörten (Tabelle 4-49). Jüngere Studienteilnehmer schienen eine längere Ansprechdauer aufzuweisen als Teilnehmer ≥ 65 Jahre. Dieser Unterschied bestand sowohl bei der Auswertung der Ansprechdauer durch den Prüfarzt (p = 0,0251) als auch bei der Auswertung durch das IRC (p = 0,0166) (Tabelle 4-50). Da der Median aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse für beide Subgruppen jedoch nicht berechnet werden konnte, sollte dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden.

Auch für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zeigte sich, unabhängig von der Auswertung durch Prüfarzt oder IRC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Altersgruppen ($p = 0,0399$, bzw. $p = 0,0256$). Auch hier schienen die Studienteilnehmer, die jünger als 65 Jahre waren, mehr von der Ibrutinib-Therapie zu profitieren als ältere Studienteilnehmer. Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse ist aber auch hier die Aussagekraft der Analyse eingeschränkt.

Für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* zeigte sich für die Ergebnisse der Prüfarzt-Untersuchung ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen jüngeren und älteren Studienteilnehmern ($p = 0,0453$). Bei Berücksichtigung der IRC-Auswertung zeigte sich für diesen Endpunkt lediglich ein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Altersgruppen ($p = 0,1624$). Bei der Prüfarzt-Auswertung unterschied sich die mediane Zeit bis zum Ansprechen nicht zwischen den Altersgruppen, jedoch war der Anteil der Studienteilnehmer, die ein Gesamtansprechen zeigten bei den jüngeren Studienteilnehmern höher (94 vs. 81 %). Bei Betrachtung der IRC-Ergebnisse wurde bei Studienteilnehmern, die jünger als 65 Jahre waren, häufiger und früher ein Gesamtansprechen erreicht (Tabelle 4-50).

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass das Geschlecht einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnte ($p = 0,0511$) (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50).

Baseline ECOG PS

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte der ECOG *Baseline Performance Status*. Während von den Studienteilnehmern mit einem ECOG PS von 0 ein Teilnehmer (2 %) verstarb, starben zwei der Teilnehmer (13 %) mit einem ECOG PS ≥ 1 zur *Baseline* (Tabelle 4-50).

Einen Hinweis auf den Einfluss des ECOG PS zur *Baseline* lieferte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben*, sowohl aufgrund der Prüfarzt- als auch der IRC-Ergebnisse ($p = 0,0559$ bzw. $p = 0,0547$) (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50).

Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL

Auch für den Endpunkt *objektives Ansprechen* wurde ein statistisch signifikanter Einfluss des Hämoglobinwertes zur *Baseline* sowohl aus den Ergebnissen des Prüfarztes ($p = 0,0043$) als auch aus der Auswertung des IRC ($p = 0,0328$) ersichtlich. Bei der Auswertung des Prüfarztes zeigte sich, dass 32 der Studienteilnehmer (84 %) mit einem Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL und zwölf der Studienteilnehmer (48 %) mit einem Hämoglobinwert > 11 g/dL ein objektives Ansprechen erreichten. Die Auswertung des IRC zeigte hingegen, dass bei 28 der Studienteilnehmer (74 %) mit einem Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL und bei elf der Studienteilnehmer (44 %) mit einem Hämoglobinwert > 11 g/dL ein objektives Ansprechen festgestellt werden konnte.

Hinweise auf einen Einfluss der Höhe des Hämoglobinwerts zur *Baseline* fanden sich für die Endpunkte *Gesamtüberleben* ($p = 0,1135$), *Zeit bis zum Ansprechen* (Prüfarzt: $p = 0,1131$, IRC: $p = 0,1494$) und *progressionsfreies Überleben* (Prüfarzt: $p = 0,1227$, IRC: $p = 0,0949$) (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50).

Anzahl an Vortherapien

Die Subgruppenanalysen lieferten einen Hinweis darauf, dass die Anzahl der Vortherapien einen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,0816$), das objektives Ansprechen (Prüfarzt: $p = 0,0994$, IRC: $p = 0,0697$) sowie das progressionsfreie Überleben (Prüfarzt: $p = 0,0659$, IRC: $p = 0,14446$) haben könnte (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50).

β_2 -Mikroglobulin

Für den Endpunkt *objektives Ansprechen* ergaben die Auswertungen des IRC darüber hinaus einen signifikanten Unterschied zwischen den β_2 -Mikroglobulinkonzentrationen (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L) der Studienteilnehmer ($p = 0,0065$), wohingegen die Ergebnisse des Prüfarztes lediglich einen Hinweis auf einen Konzentrationsunterschied des β_2 -Mikroglobulins zwischen den Studienteilnehmern zeigten ($p = 0,1602$). Gemäß der IRC-Auswertung für das *objektives Ansprechen* der Studienteilnehmer wiesen sechs der Studienteilnehmer (35 %) mit einem β_2 -Mikroglobulinlevel ≤ 3 mg/L, 32 der Studienteilnehmer (74 %) mit einem β_2 -Mikroglobulinlevel > 3 mg/L und ein Studienteilnehmer (33 %) mit einem unbekannten β_2 -Mikroglobulinlevel ein objektives Ansprechen auf.

Die Subgruppenanalyse ergab weiterhin einen Hinweis darauf, dass die β_2 -Mikroglobulin-Werte die Zeit bis zum Ansprechen beeinflussen könnten (Prüfarzt: $p = 0,1439$, IRC: $p = 0,0792$) (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Nebenwirkungen^a

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE ^b	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	Todesfälle ^c	jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	n. b.	0,1235	0,4258	0,4921	0,3171
Geschlecht (m, w)	n. b.	0,5452	0,6220	0,2381	0,5561
Baseline ECOG PS (0 vs. ≥ 1)	n. b.	0,0352	0,1657	0,2540	0,0010
Anzahl an Vorthérapien (1 – 2 vs. > 2)	n. b.	0,3055	1,0000	0,4921	0,3171
Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL (ja vs. nein)	n. b.	0,1990	1,0000	1,0000	0,4455
IgM-Wert (< 40 g/L vs. ≥ 40 g/L)	n. b.	0,7929	0,6841	1,0000	1,0000
β_2-Mikroglobulin (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L)	n. b.	0,0279	0,5121	1,0000	0,0985
a: Subgruppenanalysen erfolgten auf Basis der <i>Safety</i>-Population (n = 63). b: p-Werte wurden nicht berechnet, da in allen Subgruppen die UE-Rate 100 % betrug. c: Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. p-Werte basieren auf dem Fisher exact-Test n. b.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [31]					

Tabelle 4-52: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,2$; Nebenwirkungen^a

Studie PCYC-1118E	Prüfarzt	
	n/N (%)	p-Wert
jegliches SUE		
Alter		
< 65 Jahre	9/32 (28)	0,1235
≥ 65 Jahre	15/31 (48)	
Baseline ECOG PS-		
0	14/47 (30)	0,0352
≥ 1	10/16 (63)	
Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL		
Ja	17/38 (45)	0,1990
Nein	7/25 (28)	
β ₂ -Mikroglobulin		
≤ 3 mg/L	3/17 (18)	0,0279
> 3 mg/L	21/43 (49)	
Unbekannt	0/3 (0)	
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Baseline ECOG PS		
0	3/47 (6)	0,1657
≥ 1	3/16 (19)	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3		
Baseline ECOG PS		
0	18/47 (38)	0,0010
≥ 1	14/16 (88)	
β ₂ -Mikroglobulin		
≤ 3 mg/L	7/17 (41)	0,0985
> 3 mg/L	25/43 (58)	
Unbekannt	0/3 (0)	
a: Subgruppenanalysen erfolgten auf Basis der <i>Safety</i> -Population (n = 63). p-Werte basieren auf dem Fisher's Exact-Test. SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [31]		

Nebenwirkungen

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss des ECOG *Baseline Performance Status* auf das Auftreten jeglicher schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ($p = 0,0352$). Während 30 % der Studienteilnehmer mit einem ECOG PS von 0 ein SUE erlitten, war dies für 63 % der Studienteilnehmer mit einem ECOG PS von ≥ 1 der Fall (Tabelle 4-52). Der ECOG PS hatte weiterhin einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von UE mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 ($p = 0,0010$). 38 % der Studienteilnehmer mit einem ECOG PS von 0 erlitten ein UE mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 . Bei 88 % der Studienteilnehmer mit einem ECOG PS von ≥ 1 trat ein solches UE auf. Einen Hinweis auf einen Einfluss des ECOG PS gab es auch für UE, die zum Therapieabbruch führten ($p = 0,1657$, Tabelle 4-52).

Ein weiterer statistisch signifikanter Einfluss wurde für die Konzentrationen des β_2 -Mikroglobulins auf das Auftreten eines jeglichen UE nachgewiesen ($p = 0,0279$). Studienteilnehmer mit einem geringeren β_2 -Mikroglobulin-Wert zur *Baseline* (≤ 3 mg/L) hatten weniger häufig ein SUE als Teilnehmer mit einem Wert von > 3 mg/L (Tabelle 4-52). Weitere Hinweise auf einen Einfluss der Subgruppenzugehörigkeit auf das Auftreten von einem jeglichen UE wurden für das Alter der Studienteilnehmer ($p = 0,1235$) sowie für den Hämoglobinwert zur *Baseline* ($p = 0,1990$) gefunden (Tabelle 4-51, Tabelle 4-52). Auch die Höhe des β_2 -Mikroglobulin-Werts zur *Baseline* könnte einen Einfluss auf das Auftreten von jeglichen UE $>$ CTC-Grad 3 haben ($p = 0,0985$) (Tabelle 4-51, Tabelle 4-52).

Der Bewertung liegt nur eine nichtrandomisierte, einarmige klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen wird auf Basis der Studie PCYC-1118E bewertet. Die betrachteten Nutzendimensionen sind *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen* mit ihren weitergehenden Operationalisierungen. Primärer Endpunkt der Studie war die *Gesamtansprechrates*. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *objektives Ansprechen*, *Gesamtüberleben*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Progressionsfreies Überleben*, *Veränderung der Milzgröße* und *Nebenwirkungen*. Da in der Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben worden sind, werden keine Ergebnisse zu der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* dargelegt. Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da eine einzelne Studie die Grundlage der Nutzenbewertung war.

Mortalität

Nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten wurde das Gesamtüberleben der Studienteilnehmer ermittelt. Von insgesamt 63 Studienteilnehmern waren bis zum Zeitpunkt der Analyse des Gesamtüberlebens drei Teilnehmer verstorben (4,8 %). Zu diesem Zeitpunkt konnte der Median des Gesamtüberlebens nicht berechnet werden. Die geschätzte Überlebensrate nach 18 Monaten betrug 92,7 % (95 %-KI: 76,6; 97,9). Zum Datenstand vom 19.12.2014, nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten, betrug die Überlebensrate für 18 Monate 95,2 %.

Des Weiteren zeigte eine retrospektive Analyse deutscher Behandlungsdaten, dass eine Behandlung mit derzeit üblichen Wirkstoffen bei einer Zweitlinientherapie von Morbus Waldenström schlechter abschneidet als eine Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,25 (0,07; 0,88), $p = 0,0311$].

Morbidität

Gesamtansprechrates

Für den Endpunkt *Gesamtansprechrates* (MR oder besser) ergab die Analyse für die Gesamtpopulation von 63 Studienteilnehmern nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten eine Ansprechrates von 87,3 % (95 %-KI: 76,5; 94,4). Ein unabhängiges Prüfkomitee bestätigte diese Ergebnisse mit einem Wert von 82,5 % (95 %-KI: 70,9; 90,0). Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die Prüfarzt-erhobene Gesamtansprechrates 90,5 % (95 %-KI: 80,4; 96,4).

Das wesentliche Ansprechen der Studienteilnehmer betrug nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten 69,8 % (95 %-KI: 57,0; 80,08). Das Prüfarztergebnis wurde mit 61,9 % (95 %-KI: 48,8; 73,9) durch ein unabhängiges Prüfkomitee bestätigt. Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten ergab die Prüfarzt-Auswertung eine objektive Ansprechrates von 73,0 %.

Ansprechdauer

Der Median der Ansprechdauer wurde weder für das Gesamtansprechen noch für das objektive Ansprechen zum Zeitpunkt der Analyse der Prüfarzte und nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten erreicht. Dieses Ergebnis wurde vom IRC bestätigt. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit eine Ansprechdauer (Gesamtansprechen) von 18 Monaten zu erreichen, betrug zu diesem Zeitpunkt 86,1 %. Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten lag laut Prüfarzt-Auswertung die geschätzte Wahrscheinlichkeit, eine Ansprechdauer von 18 Monaten zu erreichen bei 73,7 %.

Zeit bis zum Ansprechen

Bei der Berechnung der Zeit bis zum Gesamtansprechen für alle Studienteilnehmer, welche mindestens ein geringfügiges Ansprechen zeigten, ergab sich seitens der Prüfarzte eine mediane Zeit von 1,0 Monaten (Spanne: 0,69 - 13,37 Monate). Die Berechnungen des IRC stimmten mit den Ergebnissen der Prüfarzte überein. Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die durch Prüfarzte ermittelte mediane Zeit bis zum Ansprechen weiterhin 1,0 Monate (Spanne: 0,69 – 16,36 Monate).

Zudem wurde für sämtliche Studienteilnehmer, welche mindestens ein partielles Ansprechen zeigten, die Zeit bis zum objektiven Ansprechen berechnet. Die durch Prüfarzte ermittelte mediane Zeit betrug für diese Studienteilnehmer 1,6 Monate (Spanne: 0,72 - 13,67 Monate). Die ermittelte mediane Zeit des IRC betrug 1,2 Monate (Spanne: 0,72 - 13,37 Monate).

Progressionsfreies Überleben

Nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten wurde anhand von Prüfarzt-Ergebnissen und von Ergebnissen des IRC das progressionsfreie Überleben berechnet. Zum Zeitpunkt dieser Analyse wurde das mediane progressionsfreie Überleben nicht erreicht. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach 18 Monaten betrug laut Prüfarzt-Ergebnissen 83,2 % sowie 79,5 % laut IRC-Ergebnissen. Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach 18 Monaten 80,0 % (Prüfarzt-Ergebnisse).

Veränderung der Milzgröße

Bei 26 Studienteilnehmern wurde zum Zeitpunkt des Screenings eine Splenomegalie festgestellt. Eine Reduktion der Milzgröße trat im Verlauf der Ibrutinib-Therapie bei 24 dieser Studienteilnehmer auf.

Eine Reduktion der Splenomegalie erfolgte früh (Zyklus 6) und war auch im weiteren Verlauf der Ibrutinib-Therapie beständig (Zyklus 12). Mehr als die Hälfte der jeweils zum Zyklus 6 und zwölf analysierten Teilnehmer wiesen zu diesen Zeitpunkten ein Milzvolumen $< 315 \text{ cm}^3$ und somit eine Rückkehr zu Normalwerten der Milzgröße auf (Median Milzvolumen zum Zyklus 6: 276 cm^3 und zum Zyklus 12: 272 cm^3).

Nebenwirkungen

Bei allen Studienteilnehmern trat im Verlauf der Ibrutinib-Therapie mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Hierunter traten sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (24 Studienteilnehmer) als auch unerwünschte Ereignisse (sechs Studienteilnehmer) auf, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im Verlauf der Ibrutinib-Therapie auftraten, zählten Thrombozytopenie, Pyrexie sowie Pneumonie. Des Weiteren verstarb ein Studienteilnehmer innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis. Als Nebenwirkungen mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 traten Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Vorhofflimmern, Pneumonie, Pyrexie sowie febrile Neutropenie bei 32 Studienteilnehmern auf.

Subgruppenanalysen

Für folgende Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt: *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechen*, *objektives Ansprechen*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *progressionsfreies Überleben*, *Veränderung der Milzgröße* sowie *Nebenwirkungen*.

Die Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, *Baseline ECOG Performance*-Status, Anzahl an Vortherapien, *Baseline* Hämoglobinkonzentration $\leq 11 \text{ g/dL}$, *Baseline* IgM-Konzentration sowie *Baseline* β_2 -Mikroglobulin dargestellt.

Alter

Jüngere Studienteilnehmer schienen eine statistisch signifikant längere Ansprechdauer aufzuweisen als Teilnehmer ≥ 65 Jahre. Da der Median aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse für beide Subgruppen jedoch nicht berechnet werden konnte, sollte dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden.

Auch für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zeigte sich, dass Studienteilnehmer, die jünger als 65 Jahre waren, mehr von der Ibrutinib-Therapie profitierten als ältere Studienteilnehmer. Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse ist aber ebenfalls die Aussagekraft der Analyse eingeschränkt.

Für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* ergab die Subgruppenanalyse ebenfalls einen möglichen Einfluss des Alters. Bei der Prüfarzt-Auswertung unterschied sich die mediane Zeit bis zum Ansprechen nicht zwischen den Altersgruppen, jedoch war der Anteil der Studienteilnehmer, die ein Gesamtansprechen zeigten bei den jüngeren Studienteilnehmern höher (94 vs. 81 %). Bei Betrachtung der IRC-Ergebnisse wurde bei Studienteilnehmern, die jünger als 65 Jahre waren, häufiger und früher ein Gesamtansprechen erreicht.

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse ergab den Hinweis, dass das Geschlecht einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnte. So starben zwei Frauen (13 %) aber nur ein Mann (2 %) im Verlauf der Studie.

Baseline ECOG PS

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte der ECOG *Baseline Performance Status*. Während von den Studienteilnehmern mit einem ECOG PS von 0 ein Teilnehmer (2 %) verstarb, starben zwei der Teilnehmer (13 %) mit einem ECOG PS ≥ 1 zur *Baseline*. Die Subgruppenanalyse lieferte weiterhin Hinweise darauf, dass der ECOG PS einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben haben könnte.

Hämoglobinwert ≤ 11 g/dL

Studienteilnehmer mit einem geringeren Hämoglobinwert zur *Baseline* erreichten häufiger ein objektives Ansprechen als Teilnehmer mit einem Hämoglobinwert > 11 g/dL zur *Baseline*.

Hinweise auf einen Einfluss der Höhe des Hämoglobinwerts zur *Baseline* fanden sich weiterhin für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zum Ansprechen* und *progressionsfreies Überleben*.

Anzahl an Vortherapien

Die Subgruppenanalysen lieferten einen Hinweis darauf, dass Studienteilnehmer mit einer Anzahl von mehr als zwei Vortherapien ein schlechteres Gesamtüberleben hatten. Weiterhin könnte die Anzahl der Vortherapien einen Einfluss auf das objektive Ansprechen sowie das progressionsfreie Überleben haben.

β_2 -Mikroglobulin

Für den Endpunkt *objektives Ansprechen* ergaben die Auswertungen, dass Studienteilnehmer mit einem β_2 -Mikroglobulinlevel > 3 mg/L häufiger und früher ein objektives Ansprechen zeigten, als Teilnehmer mit einem geringeren β_2 -Mikroglobulinlevel (≤ 3 mg/L).

Nebenwirkungen

Die Auswertung der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen ergab einen statistisch signifikanten Einfluss des ECOG *Baseline Performance Status* auf das Auftreten von Nebenwirkungen. Studienteilnehmer mit einem ECOG PS von ≥ 1 hatten häufiger ein SUE, ein UE mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 sowie ein UE, dass zum Therapieabbruch führte als Teilnehmer mit einem ECOG PS von 0 zur *Baseline*.

Ein weiterer statistisch signifikanter Einfluss wurde für die Konzentration des β_2 -Mikroglobulins auf das Auftreten eines jeglichen UE nachgewiesen ($p = 0,0279$). Studienteilnehmer mit einem geringeren β_2 -Mikroglobulin-Wert zur *Baseline* ($\leq 3 \text{ mg/L}$) hatten seltener ein SUE als Teilnehmer mit einem Wert von $> 3 \text{ mg/L}$. Weitere Hinweise auf einen Einfluss der Subgruppenzugehörigkeit auf das Auftreten von einem jeglichen UE wurden für das Alter der Studienteilnehmer ($p = 0,1235$) sowie für den Hämoglobinwert zur *Baseline* ($p = 0,1990$) gefunden. Auch die Höhe des β_2 -Mikroglobulin-Werts zur *Baseline* könnte einen Einfluss auf das Auftreten von jeglichen UE $> \text{CTC-Grad 3}$ haben ($p = 0,0985$).

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, wurde eine einarmige Studie (PCYC-1118E) des pharmazeutischen Unternehmens herangezogen (Evidenzstufe Ic). Für die randomisiert vergleichende Studie „A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström’s Macroglobulinemia” (PCYC-1127-CA, NCT02165397) im Anwendungsgebiet des unbehandelten und vorbehandelten Morbus Waldenström liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch keine finalen Ergebnisse vor (Studie noch laufend).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Studie PCYC-1118E ist methodologisch nicht möglich, da es sich um eine nicht vergleichende Studie handelt. Aufgrund der Auswertung des Ansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens und der Veränderung der Milzgröße durch ein unabhängiges Review-Komitee bzw. durch ein unabhängiges radiologisches Komitee kann davon ausgegangen werden, dass ein potenziell verzerrender Einfluss durch das offene Studien-Design minimiert wurde.

In der vorliegenden Studie wurden Daten zu patientenrelevanten und validierten Endpunkten in den Kategorien *Mortalität*, *Morbidität* sowie *Nebenwirkungen* erhoben. Da in der Studie keine Lebensqualität erhoben worden ist, werden vorliegend keine Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität dargelegt.

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.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) bei der Behandlung des Morbus Waldenström bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen*. Grundlage hierfür waren die Ergebnisse der klinischen Endpunkte der Studie PCYC-1118E.

Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie PCYC-1118E

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkte	Studiendauer ^a Monate	Ergebnisse	Zusatznutzen
Mortalität			
Gesamtüberleben (Monate und Rate zu 18 Monaten)	14,8	Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	nicht quantifizierbar mit der Mindest- ausprägung beträchtlich
		92,7 % (95 %-KI: 76,6; 97,9).(geschätzt)	
	24,4	Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. E	
		95,2 %.	
Morbidität			
Gesamtansprechrates	14,8	Prüfarzt: Häufigkeit: 87,3 %; 95 %-KI: 76,5; 94,4	nicht quantifizierbar mit der Mindest- ausprägung beträchtlich
		IRC: Häufigkeit: 82,5 %; 95 %-KI: 70,9; 90,9	
	24,4	Prüfarzt: Häufigkeit: 90,5 %; 95 %-KI: 80,4; 96,4	
objektive Ansprechrates	14,8	Prüfarzt: Häufigkeit: 69,8 %; 95 %-KI: 57,0; 80,8	
		IRC: Häufigkeit: 61,9 %; 95 %-KI: 48,8; 73,9	
	24,4	Prüfarzt: Häufigkeit: 73,0 %; 95 %-KI: k. A.	
Ansprechdauer (Gesamtansprechen) (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	
		IRC: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	
	24,4	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	
Ansprechdauer (objektives Ansprechen) (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	
		IRC: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	
	24,4	k. A.	
Zeit bis zum (Monate Gesamt- ansprechen)	14,8	Prüfarzt: Median: 1,0; Spanne: 0,69 - 13,37	
		IRC: Median: 1,0; Spanne: 0,69 - 13,37	
	24,4	Prüfarzt: Median: 1,0; Spanne: 0,69 - 16,36	

Endpunkte	Studiendauer ^a Monate	Ergebnisse	Zusatznutzen
Zeit bis zum objektives Ansprechen (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: 1,6; Spanne: 0,72 - 13,67	
		IRC: Median: 1,2; Spanne: 0,72 - 13,37	
	24,4	k. A.	
Progressionsfreies Überleben (Monate)	14,8	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	
		IRC: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	
	24,4	Prüfarzt: Median: n. e.; 95 %-KI: n. e.; n. e.	
Progression oder Tod n (%)	14,8	Prüfarzt: n = 7 (11,1 %)	
		IRC: n = 11 (17,5 %)	
Veränderung der Milzgröße ^b			
jegliche Reduktion ^c	Häufigkeit: 96,0 %		
Veränderung zur Baseline (%, ±SD) ^d	Zyklus 6	Milzvolumen: -18,8 (± 17,34) Vergrößerter Anteil der Milz: -35,8 (± 97,19)	
	Zyklus 12	Milzvolumen: -22,2 (± 17,6) Vergrößerter Anteil der Milz: -32,9 % (± 98,57)	
Nebenwirkungen ^b			
jegliches UE	14,8	Häufigkeit: 100 %	kein zusätzlicher Schaden belegt
jegliches SUE		Häufigkeit: 38,1 %	
UE, die zum Therapieabbruch führten		Häufigkeit: 9,5 %	
Todesfälle ^e		Häufigkeit: 1,6 %	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3		Häufigkeit: 50,8 %	
a: mediane Nachbeobachtungszeit inkl. <i>Follow up</i> . b: diese Ergebnisse wurden nur zum ersten Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,8 Monaten berichtet. c: definiert als volumetrische Reduktion in der <i>Enlarged Portion</i> im Vergleich zur <i>Baseline</i> bei Studienteilnehmern mit Splenomegalie zur <i>Baseline</i> . d: > 315 cm ² e: Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. CTC: <i>Common Toxicity Criteria</i> ; IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

In der Gesamtpopulation (n = 63) verstarben über den Studienzeitraum 4,8 % (n = 3) der Studienteilnehmer. Das mediane Gesamtüberleben konnte nicht berechnet werden. Die zum ersten Datenschnitt nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten geschätzte Überlebensrate nach 18 Monaten betrug dabei 92,7 % (95 %-KI: 76,6; 97,9). Zum zweiten Datenschnitt nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die Überlebensrate für 18 Monate 95,2 %.

Ein narrativer Vergleich mit publizierten Daten zur Mortalität zum Zeitpunkt 18 Monate war nicht möglich. Aus diesem Grunde wurden die Daten der Studie mit den Daten einer retrospektiven Analyse deutscher Behandlungsdaten verglichen. Es wurde ersichtlich, dass eine Ibrutinib-Therapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben erfolgreicher war als eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen bei einer Zweitlinientherapie von MW [HR (95 %-KI): 0,25 (0,07; 0,88), p=0,0311] [1, 2]. Auf Grundlage der Ergebnisse der pivotalen Studie PCYC-1118E zur Mortalität für erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder Patienten in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich.

Morbidität

Nach der Gabe von Ibrutinib wurde für die Studienpopulation zum ersten Datenschnitt eine *Gesamtansprechrage* von 87,3 % beobachtet. Die Auswertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee bestätigte dieses Ergebnis mit einer Rate von 82,5 %. Ein objektives Ansprechen wurde von 69,8 % der Studienteilnehmer erreicht (IRRC: 61,9 %). Das Ansprechen erfolgte früh (mediane Zeit bis zum Gesamtansprechen: 1,0 Monate) und dauerte zum Zeitpunkt der Analyse für den ersten Datenschnitt noch an (Median der Ansprechdauer wurde nicht erreicht). Beim progressionsfreien Überleben konnte nach einer medianen Studiendauer von 14,8 Monaten die mediane Zeitspanne bis zum Beginn einer Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes nicht berechnet werden.

Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die Prüfarzt-erhobene Gesamtansprechrage 90,5 % (95 %-KI: 80,4; 96,4) und die objektive Ansprechrage 73,0 %. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit, eine Ansprechdauer von 18 Monaten zu erreichen lag laut Prüfarzt-Auswertung bei 73,7 %. Die durch Prüfarzte ermittelte mediane Zeit bis zum Ansprechen lag auch zum Zeitpunkt der zweiten Analyse weiterhin bei 1,0 Monaten (Spanne: 0,69 – 16,36 Monate). Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten betrug die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach 18 Monaten 80,0 % (Prüfarzt-Ergebnisse).

Darüber hinaus wurde zum Zeitpunkt des *Screenings* bei 26 Studienteilnehmern eine Splenomegalie festgestellt. 21 der Studienteilnehmer mit Splenomegalie zur Baseline zeigten ein objektives Ansprechen, bei 20 dieser Studienteilnehmer war nach Ibrutinib-Gabe im Vergleich zur Baseline die Milzgröße reduziert. Fünf Studienteilnehmer mit Splenomegalie zur Baseline zeigten kein oder nur ein geringes Ansprechen. Für vier dieser Teilnehmer waren *Follow up*-Daten verfügbar, die eine Reduktion der Milzgröße im Vergleich zur Baseline auch für diese Studienteilnehmer zeigten.

Auf Grundlage der Ergebnisse der pivotalen Studie PCYC-1118E zur Morbidität für erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben oder Patienten in Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich.

Nebenwirkungen

Bei allen Studienteilnehmern wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei 38,1 % der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Die Hälfte der Studienteilnehmer erlitt ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 (50,8 %) und bei 9,5 % der Studienteilnehmer wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet, welches zum Therapieabbruch geführt hat. Ein Studienteilnehmer (1,6 %) verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels.

Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % traten Thrombozytopenie (3,2 %), Pyrexie (4,8 %) und Pneumonie (3,2 %) auf. Als unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad 3/4 traten Neutropenie (17,5 %), Thrombozytopenie (12,7 %), Anämie (3,2 %), Vorhofflimmern (3,2 %), Pneumonie (3,2 %), Pyrexie (3,2 %) sowie febrile Neutropenie (3,2 %) bei mindestens 2 % der Studienteilnehmer auf.

Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse trat bei einem Studienteilnehmer (1,6 %) eine schwere Blutung auf.

Generell sind die durch Ibrutinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum anderer zugelassener Wirkstoffe in dieser Indikation. Durch effektive Behandlung der Nebenwirkungen und/oder Dosisreduktion ist eine tolerierbare Kontrolle der unerwünschten Ereignisse möglich. Vor dem Hintergrund der stark vorgebehandelten Ibrutinib-Studienpopulation ist dies als positiv zu bewerten und es gibt keinen Beleg für einen größeren Schaden.

Subgruppen

Die Subgruppenanalyse ergab keinen Hinweis darauf, dass einzelne Studienteilnehmer aufgrund ihrer Subgruppenzugehörigkeit über alle Endpunkte einen unerwarteten Vor- oder Nachteil durch die Ibrutinib-Behandlung erfahren haben.

Abschließende Bewertung

Für Patienten mit Morbus Waldenström, die eine Erstlinientherapie benötigen und nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen oder die an einem vorbehandelten Morbus Waldenström leiden, stellt eine Behandlung mit Ibrutinib eine bedeutende Therapieoption dar.

Nach 18 Monaten lebten noch **95 % der mit Ibrutinib behandelten Patienten**. Im Vergleich zu historischen Daten konnte eine Reduktion des **Risikos zu versterben um 75 %** ermittelt werden.

Auf eine Therapie mit Ibrutinib **sprachen bis zu 90 % der Patienten an**. Zudem konnte bei **fast allen Patienten mit Splenomegalie ein Rückgang der Splenomegalie** festgestellt werden, was eine Reduktion der Krankheitslast für die Patienten bedeutet. Diese positiven Ergebnisse in den Nutzendimensionen *Mortalität* und *Morbidität* gehen mit einem verträglichen Nebenwirkungsprofil einher.

Aufgrund der sehr begrenzten zugelassenen Therapiealternativen beim Morbus Waldenström stellt eine Therapie mit Ibrutinib für sich genommen schon einen Zusatznutzen dar.

Die Daten zur Wirksamkeit wurden in der Studie PCYC-1118E bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem Morbus Waldenström erzielt. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die beobachtete Wirksamkeit von Ibrutinib bei zuvor unbehandelten Morbus Waldenström-Patienten nicht schlechter als die bei vorbehandelten Patienten ist. Diese Annahme beruht auf vielen unabhängigen Studien beim Morbus Waldenström und auch bei anderen indolenten B – NHL, die zeigen, dass die Wirksamkeit von Therapieansätzen im Rezidiv eher schlechter ist als in der Primärtherapie. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die in der Studie PCYC-1118E gewonnenen Daten bei vorbehandelten Patienten auf Patienten in Erstlinientherapie, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen, übertragbar sind. Diese Patienten erhalten durch Ibrutinib überhaupt erst eine Behandlungsoption. Die noch laufende vergleichende Phase III-Studie „*A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström’s Macroglobulinemia*” (PCYC-1127-CA) im Anwendungsgebiet des unbehandelten und vorbehandelten Morbus Waldenström wird diese Einschätzung mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigen.

Angesichts der zugrundeliegenden Evidenz liegt ein Anhaltspunkt für einen *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich* 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 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder Patienten in der Erstlinien-Therapie, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	Nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung 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.

Für die randomisiert vergleichende Studie „A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia" (PCYC-1127-CA, NCT02165397 [8]) im Anwendungsgebiet des unbehandelten und vorbehandelten Morbus Waldenström liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch keine finalen Ergebnisse vor (Studie noch laufend). Aus diesem Grund erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gemäß § 35 a SGB V anhand der zugrunde liegenden Studie PCYC-1118E.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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.

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.

In der zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens herangezogenen Studie PCYC-1118E werden keine Surrogatendpunkte verwendet. Alle herangezogenen Endpunkte werden in Abschnitt 4.2 erläutert.

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 4-55: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
PCYC-1118E	Studienprotokoll [30]
	Studienbericht [25]
	Statistischer Analyse-Plan [32]
	Statistical Methods [33]
	Nachberechnungen Subgruppen [31]
	Response to request for suppl. Information to Type II Variation Application EMA [29]
	Publikation Treon et al. 2015 [26-28]
	clinicaltrials.gov: NCT01614821 [21]
	ICTRP: NCT01614821 [22]

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. Pharmacyclics Inc. & Genactis. 2015. Waldenstrom's Macroglobulinaemia Patient Chart Study.
2. Pharmacyclics Inc. & Genactis. 2015. Waldenstrom's Macroglobulinaemia Patient Chart Study: Kaplan-Meier Kurven.
3. Pharmacyclics Inc. 2015. Clinical Study Protocol PCYC-1127-CA, Amendment 2.
4. Aspen Pharma Trading Limited. 2014. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten.
5. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednisolon acis®.
6. acis Arzneimittel GmbH. 2014. Fachinformation Prednison acis®.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)
8. Pharmacyclics Inc. 2016. NCT02165397 (clinicaltrials.gov.) Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia. Zugriff 06.01.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165397>
9. Janssen-Cilag International NV. Juli 2015. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln.
10. 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.
11. Dimopoulos M. A., Gertz M. A., Kastritis E., Garcia-Sanz R., Kimby E. K., Leblond V., Feraud J. P., Merlini G., Morel P., Morra E., Ocio E. M., Owen R., Ghobrial I. M., Seymour J., Kyle R. A. & Treon S. P. 2009. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. J Clin Oncol 27: 120-126.
12. Rezai P., Tochetto S. M., Galizia M. S. & Yaghmai V. 2011. Splenic volume model constructed from standardized one-dimensional MDCT measurements. AJR. American journal of roentgenology 196: 367-372.

13. Dimopoulos M. A., Kyle R. A., Anagnostopoulos A. & Treon S. P. 2005. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. J Clin Oncol 23: 1564-1577.
14. Pozo A. L., Godfrey E. M. & Bowles K. M. 2009. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. Blood Rev 23: 105-111.
15. Schrier S. L. 2015. Approach to the adult patient with splenomegaly and other splenic disorders. UpToDate, Wolters Kluwer.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. 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 - Ruxolitinib.
17. National Cancer Institute 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0.
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
18. Pharmacyclics Inc. 2016. 2013-005478-22 (EU CTR). A Randomized, DoubleBlind, PlaceboControlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination With Rituximab in Subjects with Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia. Zugriff 06.01.2016. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005478-22+>
19. Pharmacyclics Inc. 2016. EUCTR2013-005478-22IT (WHO ICTRP). A Clinical Study of Rituximab with or without Ibrutinib in Subjects with Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia. Zugriff 06.01.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005478-22-IT>
20. Pharmacyclics Inc. 2016. 2013-005478-22 (PharmNet.Bund). iNOVATE Study: A Randomized, DoubleBlind, PlaceboControlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia. Zugriff 06.01.2016. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR
21. Dana-Faber Cancer Institute 2016. NCT01614821 (clinicaltrials.gov). Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Zugriff 06.01.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614821>
22. Dana-Faber Cancer Institute 2016. NCT01614821 (ICTRP). Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Zugriff 06.01.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614821>
23. Pharmacyclics Inc. 2016. NCT01109069 (clinicaltrials.gov). Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Zugriff 06.01.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01109069>

24. Pharmacyclics Inc. 2016. NCT01109069 (ICTRP). Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Zugriff 06.01.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01109069>
25. Pharmacyclics Inc. 2014. Clinical Study Report PCYC-1118E: Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Waldenstrom's Macroglobulinemia.
26. Treon S. P., Tripsas C. K., Meid K., Warren D., Varma G., Green R., Argyropoulos K. V., Yang G., Cao Y., Xu L., Patterson C. J., Rodig S., Zehnder J. L., Aster J. C., Harris N. L., Kanan S., Ghobrial I., Castillo J. J., Laubach J. P., Hunter Z. R., Salman Z., Li J., Cheng M., Clow F., Graef T., Palomba M. L. & Advani R. H. 2015. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. The New England journal of medicine 372: 1430-1440.
27. Treon S. P., Tripsas C. K., Meid K., Warren D., Varma G., Green R., Argyropoulos K. V., Yang G., Cao Y., Xu L., Patterson C. J., Rodig S., Zehnder J. L., Aster J. C., Harris N. L., Kanan S., Ghobrial I., Castillo J. J., Laubach J. P., Hunter Z. R., Salman Z., Li J., Cheng M., Clow F., Graef T., Palomba M. L. & Advani R. H. 2015. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia -Supplementary Appendix. The New England journal of medicine 372.
28. Treon S. P., Tripsas C. K., Meid K., Warren D., Varma G., Green R., Argyropoulos K. V., Yang G., Cao Y., Xu L., Patterson C. J., Rodig S., Zehnder J. L., Aster J. C., Harris N. L., Kanan S., Ghobrial I., Castillo J. J., Laubach J. P., Hunter Z. R., Salman Z., Li J., Cheng M., Clow F., Graef T., Palomba M. L. & Advani R. H. 2015. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia -Protocol. The New England journal of medicine 372.
29. Janssen Research & Development LLC. 2015. Response to the European Medicines Agency - Response to Request for Supplementary Information Relating to Type II Variation Application (EMA/H/C/3791/II/0001) for Ibrutinib for the Treatment of Adult Patients with Waldenström's Macroglobulinemia.
30. Pharmacyclics Inc. 2013. Appendix 1 - Protocol and Amendments - Clinical Study Report PCYC-1118E.
31. Pharmacyclics Inc. 2015. Nachberechnungen PCYC-1118E.
32. Pharmacyclics Inc. 2014. Statistical Analysis Plan - PCYC-1118E.
33. Pharmacyclics Inc. 2014. Appendix 9 - Documentation of Statistical Methods - Clinical Study Report PCYC-1118E.

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	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	12.11.2015	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	881.497
3	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	12
4	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	2
5	3 TO 4	13
6	CT=WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA	14
7	CT DOWN LYMPHOPLASMACYTOID LYMPHOMA	14
8	FT=(MORBUS?, ? WALDENSTR?. OR WALDENSTR?, ? DIS?.)	10
9	FT=WALDENSTRO#M?, ? MACROGLOBULIN#EMI?.	35
10	WALDENSTRO#M?/(TI; AB)	32
11	FT=LYMPHOPLASMACYT?, ? LYMPHOM?	18
12	6 TO 11	50
13	5 AND 12	0
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	-

# ^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
18	CT=WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA	4602
19	CT DOWN LYMPHOPLASMACYTOID LYMPHOMA	4602
20	FT=(MORBUS?, ? WALDENSTR?. OR WALDENSTR?, ? DIS?.)	1036
21	FT=WALDENSTRO#M?, ? MACROGLOBULIN#EMI?.	5318
22	WALDENSTRO#M?/(TI; AB)	3345
23	FT=LYMPHOPLASMACYT?, ? LYMPHOM?	1006
24	18 TO 23	6395
25	17 AND 24	34
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	66.804
40	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	44.571

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
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
48	25 AND 43	0
49	25 AND 47	0
50	48 OR 49	0
51	25	34
52	51 AND LA=(ENGL; GERM)	32
a: Suchschritt: 1-13: Siehe Suche in Cochrane-Datenbank		

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	11.12.2015	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [10]	
# ^{a,b}	Suchbegriffe	Ergebnis
53	EM74	26.901.132
54	CT=IBRUTINIB	1290
55	TE=IBRUTINIB	818
56	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	1269
57	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	342
58	54 TO 57	1386
59	CT DOWN WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA	5537
60	CT DOWN LYMPHOPLASMACYTOID LYMPHOMA	17
61	FT=(MORBUS?, ? WALDENSTR?. OR WALDENSTR?, ? DIS?.)	1304
62	FT=WALDENSTRO#M?, ? MACROGLOBULIN#EMI?.	5386
63	WALDENSTRO#M?/(TI; AB)	3981
64	FT=LYMPHOPLASMACYT?, ? LYMPHOM?	1512
65	59 TO 64	7101
66	58 AND 65	130
67	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	202.960
68	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	394.715
69	CT=OPEN STUDY	21239
70	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	17.640
71	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	17.947
72	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	708
73	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	50.416
74	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	21.631
75	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	1964
76	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
77	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	125.562
78	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	61.540

# ^{a,b}	Suchbegriffe	Ergebnis
79	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.859.084
80	(70 TO 78) AND 79	84.775
81	67 TO 69 OR 80	511.287
82	RANDOM?/(TI; AB)	1.026.072
83	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	359.113
84	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	162.648
85	82 TO 84	1.247.961
86	66 AND 81	13
87	66 AND 85	9
88	86 OR 87	19
89	66 OR 88	130
90	89 NOT SU=MEDLINE	125
91	90 AND LA=(ENGL; GERM)	124
92	CCTR93; ME60; EM74	53.259.068
93	52 OR 91	156
94	check duplicates: unique in s=93	135
95	91 AND 94	103
a: Suchschritt: 1-52: Siehe Suche in Cochrane- und Medline-Datenbank b: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	12.11.2015	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	881.497
3	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	12
4	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	2
5	3 TO 4	13
6	CT=WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA	14
7	CT DOWN LYMPHOPLASMACYTOID LYMPHOMA	14
8	FT=(MORBUS?, ? WALDENSTR?. OR WALDENSTR?, ? DIS?.)	10
9	FT=WALDENSTRO#M?, ? MACROGLOBULIN#EMI?.	35
10	WALDENSTRO#M?/(TI; AB)	32
11	FT=LYMPHOPLASMACYT?, ? LYMPHOM?	18
12	6 TO 11	50
13	5 AND 12	0
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	-

# ^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
18	CT=WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA	4602
19	CT DOWN LYMPHOPLASMACYTOID LYMPHOMA	4602
20	FT=(MORBUS?, ? WALDENSTR?. OR WALDENSTR?, ? DIS?.)	1036
21	FT=WALDENSTRO#M?, ? MACROGLOBULIN#EMI?	5318
22	WALDENSTRO#M?/(TI; AB)	3345
23	FT=LYMPHOPLASMACYT?, ? LYMPHOM?	1006
24	18 TO 23	6395
25	17 AND 24	34
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	66.804
40	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	44.571

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
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
48	25 AND 43	0
49	25 AND 47	0
50	48 OR 49	0
51	25	34
52	51 AND LA=(ENGL; GERM)	32
a: Suchschritt: 1-13: Siehe Suche in Cochrane-Datenbank		

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	11.12.2015	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [10]	
# ^{a,b}	Suchbegriffe	Ergebnis
53	EM74	26.901.132
54	CT=IBRUTINIB	1290
55	TE=IBRUTINIB	818
56	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	1269
57	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	342
58	54 TO 57	1386
59	CT DOWN WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA	5537
60	CT DOWN LYMPHOPLASMACYTOID LYMPHOMA	17
61	FT=(MORBUS?, ? WALDENSTR?. OR WALDENSTR?, ? DIS?.)	1304
62	FT=WALDENSTRO#M?, ? MACROGLOBULIN#EMI?.	5386
63	WALDENSTRO#M?/(TI; AB)	3981
64	FT=LYMPHOPLASMACYT?, ? LYMPHOM?	1512
65	59 TO 64	7101
66	58 AND 65	130
67	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	202.960
68	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	394.715
69	CT=OPEN STUDY	21239
70	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	17.640
71	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	17.947
72	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	708
73	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	50.416
74	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	21.631
75	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	1964
76	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
77	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	125.562
78	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	61.540

# ^{a,b}	Suchbegriffe	Ergebnis
79	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.859.084
80	(70 TO 78) AND 79	84.775
81	67 TO 69 OR 80	511.287
82	RANDOM?/(TI; AB)	1.026.072
83	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	359.113
84	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	162.648
85	82 TO 84	1.247.961
86	66 AND 81	13
87	66 AND 85	9
88	86 OR 87	19
89	66 OR 88	130
90	89 NOT SU=MEDLINE	125
91	90 AND LA=(ENGL; GERM)	124
92	CCTR93; ME60; EM74	53.259.068
93	52 OR 91	156
94	check duplicates: unique in s=93	135
95	91 AND 94	103
a: Suchschritt: 1-52: Siehe Suche in Cochrane- und Medline-Datenbank b: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt		

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib OR PCI-32765 OR PCI32765 OR Imbruvica [Intervention] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase] Study Type: Interventional Studies
Treffer	83

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] PCI-32765 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] PCI32765 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] Imbruvica [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
Treffer	31

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND “All” [Recruitment Status]
	PCI-32765 [Intervention] AND “All” [Recruitment Status]
	PCI32765 [Intervention] AND “All” [Recruitment Status]
	Imbruvica [Intervention] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	135

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#_DEFANCHOR_
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	PCI-32765 [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	PCI32765 [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Imbruvica [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Ibrutinib [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	PCI-32765 [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	PCI32765 [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Imbruvica [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
Treffer	15

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib OR PCI-32765 OR PCI32765 OR Imbruvica [Intervention] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase] Study Type: Interventional Studies
Treffer	83

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND („Phase II“, „Phase III“, „Phase IV“) [Select Trial Phase] PCI-32765 [Intervention] AND („Phase II“, „Phase III“, „Phase IV“) [Select Trial Phase] PCI32765 [Intervention] AND („Phase II“, „Phase III“, „Phase IV“) [Select Trial Phase] Imbruvica [Intervention] AND („Phase II“, „Phase III“, „Phase IV“) [Select Trial Phase]
Treffer	31

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND „All“ [Recruitment Status] PCI-32765 [Intervention] AND „All“ [Recruitment Status] PCI32765 [Intervention] AND „All“ [Recruitment Status] Imbruvica [Intervention] AND „All“ [Recruitment Status]
Treffer	135

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#_DEFANCHOR
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Ibrutinib [Active Substance] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Trial Phase] PCI-32765 [Active Substance] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Trial Phase]

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
	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-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	Bagcchi S. 2015. Ibrutinib in pretreated Waldenstrom's macroglobulinaemia. Lancet Oncol 16(5): e204. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892147	Publikationstyp: keine Primärpublikation
2	Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R. 2015. Ibrutinib is active in refractory waldenstrom macroglobulinemia. Cancer Discov 5(6): OF10.	Publikationstyp: keine Primärpublikation
3	Treon SP, Xu L, Hunter Z. 2015: MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. The New England journal of medicine 373: p. 584-586. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244327	Publikationstyp: keine Primärpublikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	Bagcchi S. 2015. Ibrutinib in pretreated Waldenstrom's macroglobulinaemia. Lancet Oncol 16(5): e204. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892147	Publikationstyp: keine Primärpublikation
2	Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R. 2015. Ibrutinib is active in refractory waldenstrom macroglobulinemia. Cancer Discov 5(6): OF10.	Publikationstyp: keine Primärpublikation

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>Clinical Trials.GOV^a</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	Indikation
4	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Rituximab, Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory CLL/SLL. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	Intervention, Indikation
5	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. 20-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Studientyp
6	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacoclics. 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 Pharmacoclics 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 Bendamustine [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. 24-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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, Intervention
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	Indikation
14	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Indikation
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	Indikation, Intervention
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	Indikation
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	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	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Indikation
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	Indikation
23	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib (a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor), Versus Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021	Indikation
24	Janssen Research & Development, L. P. L. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. 20-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Indikation
25	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. 8-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415608	Indikation
26	Jeffrey Jones Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 21-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	Indikation, Intervention
27	Kami Maddocks Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. 18-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Indikation
28	Lund University Hospital Celgene Corporation Janssen, L. N. L. G. ClinicalTrials.gov: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 3-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460276	Indikation
29	M.D.Anderson Cancer Center Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Nivolumab With Ibrutinib for Relapsed, Refractory or High-Risk Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 22-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420912	Indikation
30	M.D.Anderson Cancer Center Janssen, L. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide. 9-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532257	Indikation
31	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclytics. 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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Indikation
33	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib Plus Rituximab With Hyper-CVAD Consolidation in Newly Diagnosed Young Patients With Mantle Cell Lymphoma. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Indikation
34	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Indikation
35	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Indikation
36	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of the Combination of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 and Rituximab in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients. 9-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520519	Indikation
37	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics Janssen Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Ibrutinib + Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Indikation
38	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics 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	Studientyp, Intervention, Indikation
39	Margaret Temporo University of California, S. F. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. 7-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Indikation
40	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). 13-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Indikation
41	Nantes University Hospital Janssen, L. R. P. A. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab, GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. 24-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Indikation, Intervention
42	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 29-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	Indikation
43	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Stage IV Cutaneous Melanoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581930	Indikation
45	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Indikation
46	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 11-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Indikation
47	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. 2-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Indikation
48	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 29-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Indikation
49	National Heart, L. a. B. I. N. N. I. o. H. C. C. C. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). 4-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Indikation
50	National Heart, L. a. B. I. N. N. I. o. H. C. C. C. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 27-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Indikation
51	NCIC Clinical Trials Group Janssen, L. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. 29-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Indikation
52	Northwestern University Janssen Scientific Affairs, L. N. C. I. N. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. 14-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Indikation
53	Peter MacCallum Cancer Centre, A. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). 27-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Indikation
54	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 7-3-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Indikation
55	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. 13-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Indikation
56	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. 4-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	Indikation
57	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Indikation, Intervention

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
58	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Open-Label Phase 2a Study of Ibrutinib With or Without Cytarabine in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Indikation, Intervention
59	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With R/R Lymphomas. 23-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587299	Intervention
60	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib vs Placebo, in Combination With Nab-paclitaxel and Gemcitabine, in the First Line Treatment of Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (RESOLVE). 23-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436668	Studienpopulation, Intervention
61	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolisâ,®), in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Indikation
62	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Indikation
63	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. 4-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Indikation
64	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 8-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Indikation
65	Pharmacyclics AstraZeneca Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Indikation, Intervention
66	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 2-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Indikation
67	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide (Pomalystâ,®) and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Indikation, Intervention
68	Pharmacyclics Janssen Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 24-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Indikation
69	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase 2 Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. 25-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 Versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE-2). 14-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Indikation
71	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578707	Indikation
72	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (PCI-32765 Versus Chlorambucil). 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724346	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	Indikation, 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	Indikation
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, intervention
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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Indikation, Intervention
EU Clinical Trials Register ^a		
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	Indikation
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	Indikation, 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	Indikation
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	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 L.. 24-1-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74	Indikation
89	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	Indikation
90	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
91	Nordic Lymphoma Group. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial of ibrutinib, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. 27-11-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005541-36	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
92	Pharmacyclics, I. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter phase 2 study of Brutonâ€™s tyrosine kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 17-5-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022939-11	Indikation
93	University of Birmingham. ClinicalTrialsRegister.eu: ICI-CLLe: 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
94	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
95	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	Indikation, Intervention
96	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	Indikation
International Clinical Trials Registry Platform (WHO) ^a		
97	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	Intervention
98	Celgene Corporation. WHO ICTRP: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341781	Indikation
99	Craig Portell, M.D. WHO ICTRP: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	Indikation
100	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
101	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
102	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
103	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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	Hackensack University Medical Center. WHO ICTRP: Dose Finding Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765) Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446236	Indikation
105	Janssen Pharmaceutical, K.K. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556892	Indikation
106	Janssen Pharmaceutical, K.K. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. 12-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704963	Indikation
107	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969266	Indikation/Intervention
108	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866033	Indikation/Intervention
109	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	Indikation/Intervention
110	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763021	Indikation/Intervention
111	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	Indikation/Intervention
112	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	Indikation/Intervention
113	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	Studienpopulation
114	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767948	Indikation/Intervention
115	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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	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	Studientyp, Studienpopulation
117	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	Indikation
118	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	Indikation
119	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/Intervention
120	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
121	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
122	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219737	Indikation
123	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ibrutinib and Palbociclib Isethionate in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	Indikation
124	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	Patientenpopulation
125	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, Intervention
126	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
127	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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	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
129	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
130	NCIC Clinical Trials Group. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Indikation
131	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, Intervention
132	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Indikation
133	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
134	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	Indikation
135	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	Indikation, Studienpopulation
136	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	Indikation, Interventio
137	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	Indikation
138	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
139	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
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums Clinical Trials.GOV: Last updated EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Daten Registration		

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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV^a</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	Indikation
4	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Rituximab, Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory CLL/SLL. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	Intervention, Indikation
5	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacoclinics. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	Indikation
6	Farrukh Awan Pharmacoclinics Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518555	Indikation
7	German CLL Study Group. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustine [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. 24-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Indikation
8	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, Intervention
9	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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Indikation
11	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
12	Janssen Biotech, I. P. ClinicalTrials.gov: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Indikation
13	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Indikation
14	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	Indikation, Intervention
15	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). 21-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Indikation
16	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
17	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	Indikation
18	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
19	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776840	Indikation
20	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	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	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	Indikation
22	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib (a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor), Versus Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021	Indikation
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	Indikation, Intervention
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	Indikation
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
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	Indikation
30	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Determine Effects of the Btk Inhibitor PCI-32765 on Leukemia Cell Kinetics and Trafficking, Using Heavy Water Labeling in Subjects With CLL and SLL. 13-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Indikation
31	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Indikation
32	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclics. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib Plus Rituximab With Hyper-CVAD Consolidation in Newly Diagnosed Young Patients With Mantle Cell Lymphoma. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclytics. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Indikation
34	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclytics. 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 Pharmacoclytics. 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 Pharmacoclytics Janssen Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Ibrutinib + Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). 25-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Indikation
37	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacoclytics 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	Studientyp, Intervention, Indikation
38	Margaret Tempore University of California, S. F. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. 7-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Indikation
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	Indikation, 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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Indikation
52	Peter MacCallum Cancer Centre, A. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). 27-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Indikation
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
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	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	Indikation, Intervention
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, Intervention
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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studienpopulation, Intervention
60	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®, [®]), 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	Indikation, 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	Indikation
66	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide (Pomalyst®, [®]) and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Indikation, Intervention
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	Indikation
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 (RESONATE®, [®] -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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Studientyp
73	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
74	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
75	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
76	Swiss Group for Clinical Cancer Research. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. 17-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Indikation, Intervention
77	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
78	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. 8-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Indikation
79	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, intervention
80	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
81	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	Indikation, Intervention
EU Clinical Trials Register ^a		
82	Acerta Pharma, B. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. 14-5-2014. http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	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	Indikation, Intervention
84	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
85	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	Indikation
86	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
87	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 L.. 24-1-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74	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	Indikation
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	Indikation
91	Pharmacocyclics, 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	Indikation
92	University of Birmingham. ClinicalTrialsRegister.eu: ICI-CLLe: 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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Indikation, Intervention
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	Indikation
International Clinical Trials Registry Platform (WHO) ^a		
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	Intervention
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	Indikation
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	Indikation
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
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
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
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	Indikation
104	Janssen Pharmaceutical, K.K. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 26-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556892	Indikation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Indikation
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	Indikation/Intervention
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	Indikation/Intervention
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	Indikation/Intervention
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	Indikation/Intervention
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	Indikation/Intervention
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	Indikation/Intervention
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	Studienpopulation
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	Indikation/Intervention
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
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	Studientyp, Studienpopulation

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Indikation
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	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/Intervention
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	Indikation
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	Indikation
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	Patientenpopulation
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, Intervention
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

	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	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, Intervention
131	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Indikation
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	Indikation
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	Indikation, Studienpopulation
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	Indikation, Intervention
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	Indikation
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
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
a: 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		

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 Tabelle 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1118E nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel: Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Waldenstrom's Macroglobulinemia Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib bei rezidierten/refraktären Morbus Waldenström.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Morbus Waldenström ist eine seltene maligne Erkrankung der B-Lymphozyten, welche sich durch einen hohen Makroglobulinspiegel (z. B. Immunoglobulin M, IgM), eine ausgeprägte Hyperviskosität und eine lymphozytoide Infiltration des Knochenmarks kennzeichnet. Für die Behandlung des Morbus Waldenström stellen konventionelle Standardtherapien keine kurativen Therapieoptionen dar und es gibt trotz jüngster Fortschritte nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten. Es stehen keine Standardtherapien zur Verfügung. Derzeit verfügbare Therapien zielen nicht auf krankheitsspezifische Abnormalitäten ab und sind mit unerwünschten Ereignissen, welche insbesondere für die ältere Studienpopulation lebensbedrohend sein können, assoziiert. Patienten mit WM weisen häufig eine Mutation des <i>myeloid differentiation factor 88</i> (MYD88) auf. MYD88 interagiert mit der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), wodurch eine Inhibition von BTK eine effektive Strategie zur Behandlung von WM zu sein scheint. Ibrutinib ist ein oraler, kovalenter Inhibitor der BTK, welcher die Tumor-Aktivität reduziert.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise),	Einschlusskriterien: • ≥ 18 Jahre • Klinisch-pathologische Diagnose von Morbus Waldenström und Erfüllung der Behandlungskriterien nach den Konsensus-Panel Kriterien des <i>Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM)</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienorganisation (Setting)]	• Messbare Krankheit, definiert als gegenwärtiges Serum Immunoglobulin M (IgM) mit einem Minimum IgM Level von > zweimal <i>institutional upper limit of normal (ULN)</i> • ECOG PS $\leq$ 2 • eine bis vier Morbus Waldenström-Vortherapien • Angemessene hämatologische, renale und hepatische Funktionen • Keine laufende Behandlung gegen weitere Erkrankungen mit Ausnahme von akuten Therapien gegen Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinomen der Haut <u>Ausschlusskriterien:</u> • Antikoagulationstherapie mit Warfarin • Bekanntes ZNS Lymphom • Krankheiten, Laborwertabweichungen, interkurrente Erkrankungen, oder psychische Krankheiten/soziale Umstände, die Teilnehmer von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung abhalten • Gleichzeitige Teilnahme an anderer onkologischer Therapie oder anderer Behandlung mit Studienmedikation • Behandlung mit starken CYP3A4/5 und/oder CYP2D6 Inhibitoren • Vorherige Behandlungen mit Ibrutinib • Jeder Zustand, einschließlich gegenwärtiger Laborwertabweichungen, der den Studienteilnehmer gefährdet, wenn er/sie an der Studie teilnimmt oder welcher die Interpretation der Studiendaten erschwert • Jede lebensbedrohende Krankheit, Krankheiten oder Dysfunktionen des Organsystems, welche nach Meinung der Versuchsleitung mit der Absorption oder Metabolisierung von PCI-32765 interferieren könnte • Anhaltende Grad > 2 Toxizität von vorherigen Antikrebstherapien (ausgenommen Alopezie) • Gleichzeitige Verwendung von Medikamenten die bekannt dafür sind eine QT Verlängerung oder <i>Torsades de pointes</i> zu verursachen • Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb 6 Monate vor Therapiebeginn • Herzversagen der Stufe 3 oder 4 der <i>New York Heart Association Classification</i> • Malabsorptions-Syndrom oder gastrointestinale Erkrankungen oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische Colitis ulcerosa, symptomatische chronisch entzündliche Darmerkrankungen, oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss • Humane Immundefizienz-Virus (HIV), Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) oder jegliche Infektionserkrankung • Schwangerschaft und Stillzeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Unfähigkeit zum Schlucken der Kapseln • <i>Non-compliance</i> bei vorherigen medizinischen Behandlungen • Keine Bereitschaft oder Unfähigkeit das Studienprotokoll einzuhalten
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Alle Studienteilnehmer: Ibrutinib (p. o.): 420 mg/qd eines 4 Wo. Zyklus bis zur Krankheitsprogression, max. 40 Zyklen Einnahme erfolgte zu nahezu derselben täglichen Uhrzeit mind. 30 Min. vor oder 120 Min. nach einer Mahlzeit
5	Spezifisches Studienziel	Mit dieser Zulassungsstudie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib bei Patienten mit Morbus Waldenström evaluiert werden
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Primäres Zielkriterium: <u>Gesamtansprechrate (<i>Overall Response Rate</i>, ORR):</u> • Geringfügiges Ansprechen (<i>Minor Response</i>, MR) oder besser; nach Einschätzung des Prüfarztes anhand der Kriterien des <i>International Workshop for Waldenström's Macroglobulinemia</i> (IWWM). Zusätzliche Evaluation durch ein <i>Independent Review Committee</i> (IRC), anhand von Computertomographie (CT), körperlicher Untersuchung, klinischen Laborwerten und Knochenmarksbefunden • Knochenmarksaspirate/-biopsien wurden sowohl vor Therapiebeginn bzw. bis zu 90 Tage vor dem <i>Screening</i>, als auch zum 6., 12., 24., 36. Zyklus und danach jährlich oder zu jedem anderen Zeitpunkt nach Entscheidung des Prüfarztes zur Bestätigung eines kompletten Ansprechens durchgeführt • Bei extramedullärer Manifestation zum Screeningzeitpunkt wurden <i>Follow-up</i> CT-Untersuchungen zum 6., 12., 24., 36. Zyklus und danach jährlich durchgeführt. Weitere CT-Untersuchungen wurden nach Entscheidung des Prüfarztes zur Bestätigung eines kompletten Ansprechens durchgeführt, falls der Studienteilnehmer keine nachweisbaren monoklonalen Proteine aufwies. Sekundäre Zielkriterien: <u>Objektive Ansprechrate (<i>Major Response Rate</i>, MRR):</u> • Anteil von Patienten welche mindestens ein partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>, PR) zeigten (Datengewinnung siehe Gesamtansprechrate) <u>Ansprechdauer (<i>Duration of Response</i>, DOR):</u> • Dauer des objektiven Ansprechens: Intervall zwischen der Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (PR oder besser) und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod • Dauer des Gesamtansprechens: Intervall zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen (MR oder besser) und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod; Patienten mit dem besten dokumentierten Ansprechen (MR, PR, <i>Very Good Partial Response</i> (VGPR) oder <i>Complete Response</i> (CR))

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response):</u> • Zeit bis zum objektiven Ansprechen: Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation eines Ansprechens (PR oder besser) • Zeit bis zum Gesamtansprechen: Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation eines Ansprechens (MR oder besser) <u>Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival, PFS):</u> • Zeitintervall zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache <u>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS):</u> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes (jeglicher Ursache) <u>Verbesserung der Hämoglobinwerte:</u> • Patienten mit ≤ 11 g/dL zur <i>Baseline</i>: Ein Anstieg auf > 11 g/dL mit mindestens 0,5 g/dL Verbesserung oder ein Anstieg auf ≥ 2 g/dL im Vergleich zur <i>Baseline</i> welcher für ≥ 56 Tage ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktoren andauert • Patienten mit > 11 g/dL zur <i>Baseline</i>: Ein Anstieg auf ≥ 2 g/dL im Vergleich zur <i>Baseline</i> welcher für ≥ 56 Tage ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktoren andauert <u>Nebenwirkungen:</u> • Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen (<i>National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events; 4.0</i>) Explorative Zielkriterien: <u>Veränderungen der IgM-Konzentration im Serum</u> <u>Tumorbefall des Knochenmarks</u> <u>Veränderung der Lymphknotengröße</u> <u>Veränderung der Milzgröße (Splenomegalie)</u>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Bei einer Fallzahlgröße von mind. 60 Studienteilnehmern und einer erwarteten Ansprechrate von 50 %, wird eine Teststärke von 80 % erreicht. Die untere Grenze des 95 %-KI überschreitet damit eine Ansprechrate von 32 %. Die Nullhypothese wurde mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 überprüft und abgelehnt, wenn die untere Grenze des KI 32 % überschreitet.
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.

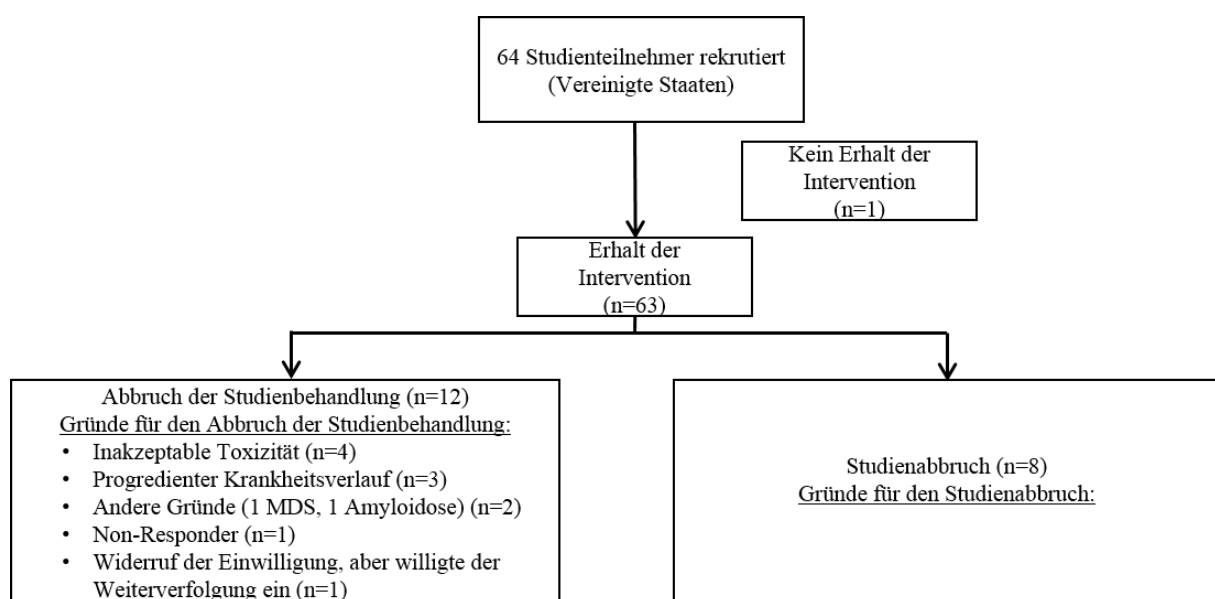
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Verblindung	<i>Open Label</i> Studie: Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <u>Gesamtansprechrates (ORR):</u> 95 %-KI mit zweiseitigem Signifikanzniveau ($\alpha = 0,05$) Sekundäre Endpunkte: <u>Objektive Ansprechrates (MRR):</u> Wie bei ORR <u>Ansprechdauer:</u> - Dauer des Gesamtansprechens und des objektiven Ansprechens: Kaplan-Meier Methode, 95 %-KI mit zweiseitigem Signifikanzniveau <u>Zeit bis zum Ansprechen:</u> - Zeit bis zum objektiven Ansprechen: Median und Spannweite dargestellt für Patienten mit bester Gesamtansprechrates für CR, VGPR oder PR - Zeit bis zum Gesamtansprechen: Median und Spannweite dargestellt für Patienten mit bester Gesamtansprechrates für CR, VGPR, PR oder MR <u>Progressionsfreies Überleben:</u> Kaplan-Meier Methode zum Schätzen des medianen progressionsfreien Überlebens mit zweiseitigem Signifikanzniveau und 95 %-KIs sowie weiterer <i>landmark time points</i> <u>Hämoglobinverbesserung:</u> Deskriptive Beschreibung der Veränderung der Hämoglobinwerte zur <i>Baseline</i> und Beschreibung der Studienteilnehmer, die eine anhaltende Verbesserung der Hämoglobinwerte erreichen. <u>Gesamtüberleben:</u> Wie bei PFS
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern: n = 64 Kein Erhalt der Intervention: 1 Erhalt der Intervention: n = 63 - n = 12 Abbruch der Studienbehandlung Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung - n = 4 inakzeptable Toxizität - n = 3 progredienter Krankheitsverlauf - n = 2 andere Gründe (1 MDS, 1 Amyloidose) - n = 1 Verstorben - n = 1 <i>non-responder</i> - n = 1 Widerruf der Einwilligung, aber willigte der Weiterverfolgung ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o n = 8 Studienabbruch Gründe für Studienabbruch: - n = 7 Neue systematische Behandlung - n = 1 Verstorben
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	• Studiendauer: 18.05.2012 – 28.02.2014 • klinisches <i>Cut off</i> Datum: 28.02.2014 • mediane Zeit des <i>Follow-up</i>: 14,8 Monate (Spanne: 3,5 Monate – 21,1 Monate)
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	Gesamte Studienpopulation: <u>Alter (Jahre):</u> • median (Spanne): 63 (44-86) <u>Geschlecht (Anzahl):</u> • männlich: 48 (76,2 %) • weiblich: 15 (23,8 %) <u>ECOG PS (Anzahl)</u> • 0: 47 (74,6 %) • 1: 16 (25,4 %) <u>Monate bis zur Erstdiagnose:</u> median (Spanne): 73,7 (6,3 – 334,0) <u>IPSSWM Risiko bei Baseline n(%):</u> <i>Low</i>: 15 (23,8) <i>Intermediate</i>: 27 (42,9) <i>High</i>: 21 (33,3) <u>Serum-IgM (g/L)</u> Median (Spanne): 34,9 (7,2 – 83,9) <u>β_2-Mikroglobulin (mg/L):</u> n = 60 median (Spanne): 3,9 (1,4 – 14,2) <u>β_2-Mikroglobulin (n, %)</u> > 3 mg/L: 43 (68,3) ≤ 3 mg/L: 17 (27,0) <u>Cytopenia (n, %):</u> Jegliches: 40 (63,5) Hgb ≤ 110 g/L: 38 (60,3) Plättchen ≤ $100 \times 10^9/L$: 7 (11,1) ANC ≤ $1,5 \times 10^9/L$: 3 (4,8) <u>Vortherapien (Anzahl)</u> • median (Spanne): 2.0 (1-11) • 1: 18 (28,6 %) • 2: 14 (22,2 %) • 3: 8 (12,7 %) • 4: 7 (11,1 %) • ≥ 5: 16 (25,4 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Vorherige Therapie-Regime (n, %)</u> Rituximab-beinhaltende Therapie: 58 (92,1 %) Corticosteroide: 37 (58,7 %) Proteasome Inhibitoren: 33 (52,4 %) Alkylierungsmittel: 32 (50,8 %) Purinanalogon: 16 (25,4 %) Vinka Alkaloids: 9 (14,3 %) Immunomodulatoren: 8 (12,7 %) Anthracyclines: 7 (11,1 %) Nucleoside Analog: 2 (3,2 %)
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: 63 Safety-Population Set: 63
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse: Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Subgruppenanalysen: Für das primäre Zielkriterium (Gesamtansprechrate) sowie das sekundäre Zielkriterium objektive Ansprechrate wurden Analysen für folgende Subgruppen durchgeführt: • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (Männlich, Weiblich) • ECOG PS (0, ≥ 1) • Anzahl Vortherapien (1-2, > 2) • IgM (< 40 g/L, ≥ 40 g/L) • Hämoglobin ≤ 11g/dL (ja, nein) • β₂-Mikroglobulin (≤ 3mg/L, > 3mg/L) Sensitivitätsanalysen: IRRC-Bewertung der <i>Response</i> -Endpunkte
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Im Laufe der Studiendauer traten folgende unerwünschte Ereignisse auf: Gesamtzahl UE: 63 (100 %) Gesamtzahl SUE: 24 (38,1 %) UE mit Schweregrad ≥ 3: 32 (50,8 %) Studienabbruch: 6 (9,5 %) Todesfälle gesamt: 1 (1,6 %)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	• die orale Gabe von Ibrutinib, einmal täglich 420 mg, induzierte eine Gesamtansprechrate von 87,3 %, über eine mediane Dauer von 14,8 Monaten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- es zeigt sich eine stabile und beständige objektive Ansprechrate von knapp 70 %. Diese Rate liegt höher als in vergleichbaren Studien, welche andere Wirkstoffe in der gleichen Patientengruppe untersucht haben (Bortezomib: 48 %, Everlimus: 50 %, Rituximab: 27 %, Panobinostat: 22 %, Enzastaurin: 5,0 %). Darüber hinaus werden in neuen Behandlungsregimes (z. B. Proteasome Inhibitoren wie Steroide und Rituximab) Raten zwischen 51 % und 68 % beobachtet, jedoch unter Therapie-naiver Studienteilnehmern. - Nach 18 Monaten wurde eine Überlebensrate von 92,7 % beobachtet, welche in dieser Zielpopulation (rezidierte/refraktäre Patienten) als hoch zu erachten ist. - Die beobachteten unerwünschten Ereignisse lassen auf ein günstiges Nebenwirkungsprofil schließen. - Die Robustheit der Ergebnisse bestätigt sich in der Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und <i>IRRC</i>-Bewertung - Unter der Gabe von Ibrutinib wurde eine hohe Korrelation zwischen der Verbesserung des Hämoglobinlevels und einer Reduktion in der IgM-Konzentration beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass eine Ibrutinib-Therapie die molekularen Hauptmarker, welche mit WM und einer Krankheitsprogression assoziiert sind, vermindern kann
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		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.



Quelle: CSR PCYC-1118E [25]

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. Quellspezifische 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 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1118E

Studie: PCYC-1118E

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1118E (12-015) [30]	A
Studienbericht PCYC-1118E [25]	B
Studienregistersuche clinicaltrials.gov, ICTRP [21, 22]	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, C

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1118E um eine einarmige Studie. Eine Zuteilung in Gruppen erfolgte hierdurch nicht. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen war somit nicht möglich.

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Bei der Studie PCYC-1118E handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine Zuteilung in Gruppen nicht erfolgte.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Bei der Studie PCYC-1118-CA handelt es sich um eine offene, einarmige Studie, bei welcher kein Patient verblindet war und jeder Patient die Intervention erhalten hat

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Bei der Studie PCYC-1118E handelt es sich um eine offene, einarmige Studie, bei welcher kein Patient verblindet war und jeder Patient die Intervention erhalten hat

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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: Objektive Ansprechrates, Dauer des objektiven Ansprechens, Zeit bis zum objektiven Ansprechen, DOR, TTR, PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie PCYC-1118E handelt es sich 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:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der *All Treated*-Population. 1 Patient erhielt keine Intervention. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 1 (2 %). 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

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: Splenomegalie**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie PCYC-1118E handelt es sich 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:Die Auswertung erfolgte auf Basis der *All Treated*-Population. 1 Patient erhielt keine Intervention. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 1 (2 %). 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie PCYC-1118E handelt es sich 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:Die Auswertung erfolgte auf Basis der *All Treated*-Population. 1 Patient erhielt keine Intervention. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 1 (2 %). 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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:
