Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag

Modul 4A

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 39
4.2.1 Fragestellung 39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 43
4.2.3 Informationsbeschaffung 45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 47
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 53
4.2.5.3 Meta-Analysen 64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 74
4.3.1.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern 75
4.3.1.1.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 95
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 97
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT 98
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT 104
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 185
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT 219
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 247

PCYC-1115-CA – Subgruppenanalysen ... 248
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 390
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 398
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 398
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 398
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche ... 398
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 400
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 402
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für Indirekte Vergleiche ... 403
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 406
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 406
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 428
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 430
4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 430
4.3.2.1.3.2 Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 443
4.3.2.1.3.3 Nebenwirkungen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 461
4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 472
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 473
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 473
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 473
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 474
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 474
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 475
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 476
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 476
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 476
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 476
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 476
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 477
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 478
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 482
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 482
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 484
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 507
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 507
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 507
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 508
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 508
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 508

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 509
4.7 Referenzliste 511
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 518
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 528
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 532
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 534
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT und weitere Untersuchungen 571
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 626

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: CLL Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie 19
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung 21
Tabelle 4-3: CLL Patientenpopulationen und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien 25
Tabelle 4-4: Vergleichstherapien der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien 42
Tabelle 4-5: CLL Patientenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien 43
Tabelle 4-6: Einschlusskriterien für die Studienbewertung 44
Tabelle 4-7: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage 52
Tabelle 4-8: Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden 63
Tabelle 4-9: Sensitivitätsanalysen bei dem Endpunkt PFS 66
Tabelle 4-10: Subgruppenanalysen der Studie PCYC-1115-CA 67
Tabelle 4-11: Überblick über RCT für indirekte Vergleiche 71
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-19: Analysezeitpunkte PCYC-1115/1116-CA 92
Tabelle 4-20: Expositionszeit PCYC-1115/1116-CA 92
Tabelle 4-21: *Cross-over* PCYC-1115/1116-CA 92
Tabelle 4-22: Studienarme der Studie PCYC-1116-CA 93
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Gesamtüberleben 98

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99

Tabelle 4-28: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben ... 105

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105

Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Ansprechen ... 109

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111

Tabelle 4-34: Operationalisierung von krankheitsbezogenen Symptomen ... 112

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbezogene Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113

Tabelle 4-36: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 1 Grad im Vergleich zur *Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität anhand EORTC QLQ-C30 ... 122

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122

Tabelle 4-39: Compliance für den EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123

Tabelle 4-40: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte ... 127

Tabelle 4-41: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte ... 137

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte ... 146

Tabelle 4-43: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse) ... 158

Tabelle 4-44: Operationalisierung von EQ-5D-5L ... 162

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 5Q-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 163

Tabelle 4-46: *Compliance* für den EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164

Tabelle 4-47: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EQ-5D-5L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 168

Tabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse) ... 176

Tabelle 4-49: Operationalisierung von hämatologischer Verbesserung ... 179

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologische Verbesserung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 179

Tabelle 4-51: Ergebnisse für hämatologische Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 180

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Lebensqualität ... 185

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 185

Tabelle 4-54: Compliance für den FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 186

Tabelle 4-55: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (FACIT-Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 3 Punkte, 4 Punkte, 6 Punkte ... 190

Tabelle 4-56: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse) ... 194

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 ... 195

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 195

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte ... 197

Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte ... 203

Tabelle 4-61: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte ... 209

Tabelle 4-62: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse) ... 216

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Nebenwirkungen ... 219

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 220

Tabelle 4-65: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 222

Tabelle 4-66: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 10% für UE und ≥ 2 % für SUE) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 225

Tabelle 4-67: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 1% für UE) ausgewählten unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 238

Tabelle 4-68: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 242

Tabelle 4-69: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen (p-Werte) Studie PCYC-1115-CA 248

Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben 250

Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben 251

Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkt Gesamtansprechen 252

Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkt Gesamtansprechen 253

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunktes krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad, Studie PCYC-1115-CA 254

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg EORTC QLQ-C30 Symptome (MCID10), Studie PCYC-11-15-CA 255

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Anstieg EORTC Symptome (MCID10), Studie PCYC-1115-CA 260

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 MCID Anstieg EORTC Symptome (MCID10), Studie PCYC-1115-CA 268

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Senkung EORTC QLQ-C30 Symptome (MCID10), Studie PCYC-1115-CA 271

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Senkung EORTC Symptome (MCID10), Studie PCYC-1115-CA 276

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 MCID Senkung EORTC, Symptome, Studie PCYC-1115-CA 284

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 286

Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 291

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 301

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung, EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und *Utility Score*, Studie PCYC-11-15-CA 305

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1115-CA 307

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1115-CA 309

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung, EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und *Utility Score*, Studie PCYC-11-15-CA 310

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1115-CA 312

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1115-CA 314

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 315

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 EQ-5D-5L (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 321

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 EQ-5D-5L (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 328

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Hämatologische Verbesserung (p-Werte) Studie PCYC-11-15-CA 331

Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkt Hämatologische Verbesserung, Studie PCYC-1115-CA 333

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkt Hämatologische Verbesserung, Studie PCYC-1115-CA 337

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (MCID 3) FACIT-Fatigue, Studie PCYC-11-15-CA 338

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (MCID 3) mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1115-CA 340

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (MCID 3) mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1115-CA 342

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (MCID 3) mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1115-CA 343

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionstests für FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 344

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 346

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA 348

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID Verbesserung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA 349

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 für MCID-Verbesserung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA ... 352

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 für MCID-Verbesserung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA ... 359

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID Verschlechterung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-11-15-CA ... 362

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 für MCID-Verschlechterung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA ... 365

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 für MCID-Verschlechterung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA ... 369

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstests EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenz), Studie PCYC-11-15-CA ... 371

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 EORTC Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA ... 374

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 EORTC Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA ... 379

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Nebenwirkungen, Studie PCYC-11-15-CA ... 381

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20; Enpunkt Nebenwirkungen, Studie PCYC-1115-CA ... 384

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05; Enpunkt Nebenwirkungen, Studie PCYC-1115-CA ... 388

Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche ... 399

Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche ... 399

Tabelle 4-118: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche ... 403

Tabelle 4-119: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ... 404

Tabelle 4-120: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche ... 407

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche ... 411

Tabelle 4-122: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit für indirekte Vergleiche ... 413

Tabelle 4-123: Studienarme der Studie PCYC-1116-CA ... 422

Tabelle 4-124: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche ... 428

Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 430

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 431
Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Endpunkt Gesamtüberleben 431
Tabelle 4-128: Operationalisierung von Mortalität 433
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche 433
Tabelle 4-130: Ergebnisse für *Gesamtüberleben* aus RCT für indirekte Vergleiche 435
Tabelle 4-131: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Gesamtüberleben. 439
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 443
Tabelle 4-133: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 443
Tabelle 4-134: Operationalisierung von Morbidität 444
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *progressionsfreies Überleben* in RCT für indirekte Vergleiche. 447
Tabelle 4-136: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben* aus RCT für indirekte Vergleiche 448
Tabelle 4-137: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für *progressionsfreies Überleben.* 453
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtansprechen* in RCT für indirekte Vergleiche. 456
Tabelle 4-139: Ergebnisse für *Gesamtansprechen* aus RCT für indirekte Vergleiche. 457
Tabelle 4-140: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für *Gesamtansprechen*. 460
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 462
Tabelle 4-142: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Endpunkt Nebenwirkungen 462
Tabelle 4-143: Operationalisierung von Nebenwirkungen 462
Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Nebenwirkungen* in RCT für indirekte Vergleiche. 463
Tabelle 4-145: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche. 465
Tabelle 4-146: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für *Nebenwirkungen.* 470
Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 474
Tabelle 4-148: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 474
Tabelle 4-149: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 475
Tabelle 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 477

Tabelle 4-151: CLL Patientenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien 483
Tabelle 4-152: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 2 (adjustierter indirekter Vergleich PCYC-1115/1116-CA Gesamtpopulation vs. CLL11 und COMPLEMENT 1) 486
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 3 (PCYC-1115/1116-CA, Gesamtpopulation, „no go“-Population) 494
Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 507
Tabelle 4-155: Liste der eingeschlossenen Studien. 510
Tabelle 4-156: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 532
Tabelle 4-157: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem Brückenkomparator Chlorambucil 532
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1115-CA 571
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1116-CA 583
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMPLEMENT 1 592
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL11 (RO5072759) ... 601
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1115-CA 627
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1116-CA 636
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMPLEMENT 1 640
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL11 648

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population 1 und 2..... 79

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population 3..... 80

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)..... 101

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben („no go“-Population, 18 Monate *Follow-up*)..... 102

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation, 28 Monate *Follow-up*)..... 103

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben („no go“-Population, 28 Monate *Follow-up*)..... 103

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Chlorambucil. 107

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (Anstieg), EORTC QLQ-C30 MCID 10 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*) 156

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust (Anstieg), EORTC QLQ-C30 MCID 10 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)..... 157

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (Senkung), EORTC QLQ-C30 MCID 10 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)..... 157

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (Senkung), EORTC QLQ-C30 MCID 10 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)..... 158

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für VAS (Verschlechterung), EQ-5D-5L MCID 12 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*) 175

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für FACIT-Fatigue (Verschlechterung) MCID 3 („no go“-Population, 18 Monate *Follow-up*) 193

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Allgemeinen Gesundheitsstatus (Verschlechterung), EORTC QLQ-C30 MCID 20 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)..... 216

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*) 244

Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche 401

Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche für Population 2. 402

Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator „Chlorambucil“, Vergleichstherapie Rituximab + Chlorambucil 432

Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator „Chlorambucil“, Vergleichstherapie Obinutuzumab + Chlorambucil .. 432

Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator „Chlorambucil“, Vergleichstherapie Ofatumumab + Chlorambucil..... 432

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	*Absoulte Neutrophil Count* (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Remission (Vollständiges Ansprechen)
CRi	Complete Remission with incomplete hematologic recovery
CSR	Clincal Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC(AE)	Common Terminology Criteria (for Adverse Events)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EAIR	Expositionsadjustierte Inzidenzrate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ	EuroQol
et al.	Et alii (und andere)
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register

FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FCR	Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
FISH-Test	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung-Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	Obinutuzumab plus Chlorambucil
g/dL	Gramm pro Deziliter
ggf.	Gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPCW	Inverse Probability Censoring Weights
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
max.	Maximal
MTC	Mixed Treatment Comparison
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval Sytem Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mind.	Mindestens
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode
MS	Microsoft
MW	Mittelwert

N	Anzahl
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
nPR	Nodular Partial Response
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival
p	Probability
PCI	Pharmacyclics
PD	Progressive Disease
PFS	Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben)
p. o.	Per os (oral)
PR	Partial Response (partielles Ansprechen)
PRL	Partial Response with Lymphocytosis (partielles Ansprechen mit Lymphozytose)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
QLQ	Quality of Life Questionaire
RClb	Rituximab plus Chlorambucil
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
RR	Risk Ratio
S.	Seite
SAP	Statistischer Analyse Plan
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small Lymphocytic Leukemia
STE	Surrogate Threshold Effects
STD	Standardabweichung

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TP53	Tumorsupressor-Gen 53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
US	United States
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
W	Weiblich
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µL	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Laut § 35a SGB V wird der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Pateinten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bewertet.

Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib zur Behandlung der nicht vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) nahm Janssen-Cilag am 25.11.2015 (2015-B-137) [1] ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch. In diesem Gespräch hat der G-BA mehrere Teilpopulationen festgelegt, die Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für welche daher unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig anzusehen sind [1].

Tabelle 4-1: CLL Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation		**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
1	FCR geeignet	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
2	FCR nicht geeignet	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
3	Chemo-Immuntherapie nicht geeignet	Best Supportive-Care

Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
- Krankheitsbezogene Symptome
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (VAS) und *Utility Score* (US)
- Hämatologische Verbesserung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- FACIT-Fatigue
- EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- Jegliches UE
- Jegliches SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- Jegliches UECTC-Grad 3 und 4
- Jegliches UECTC-Grad ≥ 3

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V wird anhand der randomisierten Zulassungsstudie PCYC-1115-CA, der Erweiterungsstudie PCYC-1116-CA sowie in einem indirekten Vergleich anhand der randomisierten kontrollierten Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 bewertet.

Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen. Dabei handelte es sich einerseits um interne Informationssysteme und Datenbanken von Janssen-Cilag. Darüber hinaus wurde gemäß Verfahrensordnung 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 WHO), *EU-Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* ergänzt wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	1	Patienten mit unbehandelter CLL, die für eine FCR-Therapie geeignet sind.	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [2]
		2	Patienten mit unbehandelter CLL, die für eine FCR-Therapie nicht geeignet sind.		
		3	Patienten mit unbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.		
2	**Intervention[a]**	1 - 3	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
		1, 2[a]	Chlorambucil-Monotherapie		Brückenkomparator für indirekten Vergleich
3	**Vergleichs-therapie**	1	FCR	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie
		2	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus		
		3	BSC		
4	**Endpunkt(e)[b]**	1 - 3	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO
5	**Studientyp**	1 - 3	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien	Gem. § 5 Abs. 3 VerfO ist Ergebnis-unsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib)

Kriterium		Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	**Studiendauer**	1 – 3	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar	Klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindest-studiendauer nicht praktikabel ist.
7	**Publikationstyp**[c]	1 - 3	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract	Siehe Anforder-ungen der VerfO Abschnitt 4.2.2

a: Für indirekte Vergleiche mussten Studien den entsprechenden Brückenkomparator an Stelle des zu bewertenden Arzneimittels als Intervention aufweisen
b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-25, Tabelle 4-28, Tabelle 4-31, Tabelle 4-34, Tabelle 4-37, Tabelle 4-44, Tabelle 4-49, Tabelle 4-52, Tabelle 4-57, Tabelle 4-63 aus Abschnitt 4.3.1.3.1
c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.
Abs.: Absatz; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise:

Randomisierte kontrollierte Studien

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie PCYC-1115-CA und der Erweiterungsstudie PCYC-1116-CA erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde endpunktübergreifend die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F). In die Beurteilung flossen Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler, aber auch Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte ein. Daraufhin wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Sofern keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde, wurde eine Einteilung in *niedrig* vorgenommen.

Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Dabei wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen vorlagen, bei deren Behebung die Aussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Die in die Bewertung einfließende Studie wurde gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (Items 2b bis 14) für RCT beschrieben und in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-E).

Eine Charakterisierung der Teilnehmerpopulation erfolgte auf Basis von demografischen und krankheitsspezifischen Daten. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Mobidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) zugeordnet und berichtet. Ergänzend wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte beschrieben (Abschnitt 4.3.1.3).

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

Randomisierte kontrollierte Studien für indirekte Vergleiche

Zur Bewertung der Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 für einen indirekten Vergleich wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Endpunktebene gleichermaßen untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Population 1 wurde vom G-BA eine durch nationale und internationale Leitlinien empfohlene Kombination aus Fludarabin, Chlorambucil und Rituximab (FCR) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie PCYC-1115-CA wurden ausschließlich Teilnehmer eingeschlossen, die keine Eignung für eine solche Therapie aufwiesen, weshalb diese Studie nicht für Population 1 berücksichtigt wurde. Da eine systematische Literaturrecherche ebenfalls keine der Zielpopulation zuzuordnende Studie lieferte, wird für Population 1 keine Studie herangezogen.

Die Population 2 umfasst Patienten, die sich aufgrund des Alters oder von Komorbiditäten nicht für eine FCR-Therapie eignen. Für diese Population wurde vom G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie „eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ festgelegt. Als mögliche Kombinationen aus jeweils einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD20-Antikörper als zweckmäßige Therapie wurden vom G-BA folgende Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung von Leitlinien und dem jeweiligen Zulassungsstatus genannt:

- Ofatumumab in Kombination mit Bendamustin oder Chlorambucil
- Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil
- Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder Chlorambucil

Die Bewertung für Population 2 erfolgt auf der Basis von indirekten Vergleichen der Studie PCYC-1115-CA mit den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 mit Chlorambucil als Brückenkomparator.

Die randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase III-Studie PCYC-1115-CA untersuchte die Wirkung von Ibrutinib gegen Chlorambucil bei insgesamt 269 unbehandelten CLL-Patienten. In dieser wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* betrachtet. Beim *progressionsfreien Überleben* handelte es sich um den primären Endpunkt. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben*, *Ansprechen*, *krankheitsbezogene Symptome*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*.

Für die Studie wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt, der gemäß IQWiG Methodenpapier eine valide Methodik darstellt. Dieser ermöglichte den Vergleich zwischen Ibrutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Chemo-Immuntherapie über den Brückenkomparator Chlorambucil. Dafür wurde die Studie CLL11 verwendet, in der Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (n = 238) bzw. Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (n = 233) gegen Chlorambucil (n = 118) bei unbehandelten CLL-Patienten verglichen wurde. Außerdem wurde die Studie COMPLEMENT 1 identifiziert, in der nicht vorbehandelte CLL-Patienten entweder mit Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil (n = 227) oder im Kontrollarm mit Chlorambucil (n = 217) behandelt wurden. Der indirekte Vergleich wurde für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Gesamtansprechen* und *Nebenwirkungen* durchgeführt.

Für Population 3, die keine 17p Deletion aufweist und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Bewertung dieser Population erfolgt mittels der Studie PCYC-1115-CA. Dabei werden jeweils die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation und der Subpopulation von Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Studienteilnehmern, definiert als Teilnehmer ≥ 75 Jahre mit Niereninsuffizienz oder Teilnehmer ≥ 80 Jahre, dargestellt. Bei diesem Personenkreis ist davon auszugehen, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus Chemotherapie und Immuntherapie zu belastend ist. Um diese Patienten nicht unbehandelt zu lassen, werden hier bevorzugt Monotherapien im Sinne einer BSC eingesetzt. Innerhalb dieser Patientenpopulation stellt deshalb Chlorambucil eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher bei Hinweisen auf Effektmodifikation zwischen den Teilpopulationen nur die Teilpopulation der Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min, ansonsten die Gesamtpopulation betrachtet.

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

Patientenpopulation		**Zweckmäßige Vergleichstherapie**	**Studie**
Erstlinien-Therapie der CLL			
1	FCR angezeigt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)	-
2	FCR nicht angezeigt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	• PCYC-1115-CA • CLL11[a] • COMPLEMENT 1[a]
3	Chemo-Immuntherapie ungeeignet, keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation	Best-Supportive-Care (BSC)	• PCYC-1115/1116-CA Gesamtpopulation • PCYC-1115/1116-CA Teilpopulation ≥ 75 Jahre mit Niereninsuffizienz plus Teilnehmer ≥ 80 Jahre („no go“-Population)
a: Die Studie wird im Rahmen eines indirekten Vergleichs gegenüber der Studie PCYC-1115/1116-CA für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.			

Population 1

Es werden keine Daten im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Die Vorlage indirekter Evidenz über einen adjustierten Vergleich ist zurzeit ebenfalls nicht möglich, da im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche keine vergleichende Studie von Chlorambucil als Brückenkomparator mit FCR identifiziert werden konnte.

Population 2

Adjustierter indirekter Vergleich

- Ibrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
- Ibrutinib vs. Chlorambucil + Rituximab
- Ibrutinib vs. Chlorambucil + Ofatumumab

Mortalität (Gesamtüberleben)

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil:

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1115-CA und CLL11 ergab zum Zeitpunkt des präspezifizierten Datenschnitts für den Endpunkt *Gesamtüberleben* nach einem medianen *Follow*-up von 18 Monaten einen numerischen Vorteil für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung im Vergleich mit Teilnehmern der Studie CLL11 nach einer *Follow-up*-Zeit von 10-37 Monaten (erster Datenschnitt) [HR (95 %-KI): 0,4 (0,1; 1,6)].

Bei Betrachtung des späteren Datenschnitts (28 Monate medianes *Follow-up*) der Studie PCYC-1115/1116-CA wurde ein Trend zugunsten von Obinutuzumab + Chlorambucil beobachtet, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Eine *Cross-over*-Korrektur für die Studie PCYC-1115/1116-CA anhand einer *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Analyse im Vergleich zum zweiten Datenschnitt der Studie CLL11 ergab ein *Hazard Ratio* von 0,64 [95 %-KI: 0,25; 1,62]. Vergleichbare Ergebnisse lieferten *Cross-over*-Korrekturen mittels RPSFT ohne *Recensoring*, IPE (*Iterative Parameter Estimation*) ohne *Recensoring* und IPCW (*Inverse Probability Censoring Weights*). Mittels einer RPSFT-Analyse mit *Recensoring* wurde ein HR von 0,37 ermittelt [95 %-KI: 0,09; 1,44].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil:

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115/1116-CA und CLL11 einen Überlebensvorteil für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten. Die Behandlung mit Ibrutinib war bei Betrachtung des präspezifizierten Datenschnitts nach 18 Monaten medianer *Follow-up*-Zeit im Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab in Kombination mit Chlorambucil mit einer Minderung des Sterberisikos um 75 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,25 (0,06; 0,97)].

Nach einem medianen *Follow-up* von 28 Monaten in der Studie PCYC-1115/1116-CA war trotz der potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrten Ergebnisse aufgrund von *Cross-over* ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1115/1116-CA im Vergleich zur Studie CLL11 (erster Datenschnitt) zu beobachten [HR (95 %-KI): 0,67 (0,27; 1,64)].

Verschieden *Cross-over*-Korrekturen für die Studie PCYC-1115/1116-CA zum zweiten Datenschnitt ergaben einen Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Rituximab + Chlorambucil, der jedoch statistisch nicht signifikant war.

PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil:

Ibrutinib zeigte gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in der ITT-Population [HR (95 %-KI): 0,18 (0,05; 0,67)] zum Zeitpunkt des präspezifizierten Datenschnitts. Aufgrund der jüngeren Altersstruktur in der COMPLEMENT 1-Studie (31 % der Teilnehmer ≤ 65 Jahre) wird der Überlebensvorteil für Ibrutinib potenziell unterschätzt. Für die Studie COMPLEMENT 1 waren auf Basis der zugrunde liegenden Publikation für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Subgruppenergebnisse für Patienten ≥ 65 Jahre verfügbar, so dass eine adjustierte Auswertung für diese Variable nicht möglich war.

Auch nach 28 Monaten *Follow-up* der Studie PCYC-1115/1116-CA war weiterhin ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ibrutinib erkennbar [HR (95 %-KI): 0,48 (0,21; 1,15)].

Bei Berücksichtigung der *Cross-Over*-Ereignisse der Studie PCYC-1115/1116-CA anhand verschiedener *Cross-over*-Korrekturverfahren ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil:

Der indirekte Vergleich ergab für den Endpunkt IRC-bestimmtes *progressionsfreies Überleben* einen numerischen Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil [HR (95 %-KI): 0,85 (0,43; 1,67)]. Die durch die Therapie mit Ibrutinib hervorgerufene Verringerung des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 25 % war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei Erhebung durch Prüfärzte war der Vorteil für Ibrutinib deutlicher, jedoch auch nicht statistisch signifikant.

Wurde als Sensitivitätsanalyse nur die Subgruppe der Teilnehmer der Studie CLL11 betrachtet, die mindestens 65 Jahre alt waren, und somit in der Altersstruktur der Studie PCYC-1115-CA glichen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil, [HR (95 %-KI): 0,41 (0,19; 0,89)]. Auch bei Berücksichtigung des 11q-Deletionsstatus profitierten Teilnehmer, die eine 11q-Deletion aufwiesen deutlich von einer Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,06 (0,01; 0,58)]. Wurden nur die Teilnehmer der Studie CLL11 betrachtet, die keine 17p-Deletion aufwiesen, und damit mit der Population der Studie PCYC-1115-CA vergleichbar waren, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Teilnehmer unter Ibrutinib-Therapie für das Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod als für Teilnehmer, die Obinutuzumab + Chlorambucil erhielten [HR (95 %-KI): 0,35 (0,16; 0,75)].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil:

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten einen Vorteil gegenüber Studienteilnehmern, die sich einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil unterzogen. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 65 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,35 (0,18; 0,67)]. Auch für sämtliche Subgruppen war ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil zu verzeichnen.

<u>PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1</u>

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil:

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen den Studien PCYC-1115-CA (Hauptanalyse, 18 Monate medianes *Follow-up*) und COMPLEMENT 1 zeigten, dass für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib vorlag [HR (95 %-KI): 0,28 (0,15; 0,51)]. Für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung verringerte sich das Risiko des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 72 %.

Bei Bewertung des *progressionsfreien Überlebens* durch Prüfärzte war der Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil noch ausgeprägter [HR (95 %-KI): 0,17 (0,08; 0,33)].

Gesamtansprechen

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil:

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* (Prüfarzt-erhoben) ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 einen Vorteil bezogen auf das Gesamtansprechen für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmer, die sich einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil unterzogen. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil mit einer höheren Ansprechrate verbunden [OR (95 %-KI): 1,59 (0,72; 3,52)].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil:

Die Behandlung mit Ibrutinib führte zu einer höheren Ansprechrate (Prüfarzt-erhoben) als eine Therapie mit Rituximab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 2,54 (1,16; 5,55)] und damit zeigte sich für den Endpunkt *Gesamtansprechen* ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib gegenüber einer Kombinationstherapie mit Rituximab + Chlorambucil.

PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil:

Studienteilnehmer erzielten unter Ibrutinib-Therapie eine signifikant höhere Ansprechrate als durch eine Behandlung mit Ofatumumab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 3,99 (1,94; 8,2)], wie anhand des indirekten Vergleichs zwischen Studien PCYC-1115-CA und COMPLEMENT 1 deutlich wird.

Bei Betrachtung der Subgruppe von Studienteilnehmern der Studie COMPLEMENT 1, die mindestens 65 Jahre alt waren, war der Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil noch stärker ausgeprägt [HR (95 %-KI): 4,64 (2,16; 9,98)].

Nebenwirkungen

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil:

Im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA traten seltener UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 auf, als im Obinutzumab + Chlorambucil-Arm der Studie CLL11. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Es bestand für Studienteilnehmer, die Ibrutinib bekamen, eine statistisch signifikant geringere Chance, die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE), Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* abzubrechen [OR (95 %-KI): 0,21 (0,09; 0,47)] oder die Studie aufgrund eines UE abzubrechen [OR (95 %-KI): 0,32 (0,12; 0,87)] als für Teilnehmer, die in der Studie CLL11 eine Obinutzumab + Chlorambucil-Therapie erhielten.

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil:

Teilnehmer der Studie CLL11, die Rituximab + Chlorambucil erhielten, hatten seltener ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 als Teilnehmer der Studie PCYC-1115-CA, die Ibrutinib erhielten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* war bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant geringer als bei Teilnehmern des Rituximab + Chlorambucil-Arms der Studie CLL11 [OR (95 %-KI): 0,35 (0,15; 0,81)]. Auch ein Studienabbruch aufgrund von UE war im Ibrutinib-Arm geringer als im Rituximab + Chlorambucil-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant.

PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil:

Es wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zwischen dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA und dem Ofatumumab + Chlorambucil-Arm beobachtet.

Im Ibrutinib-Arm kam es statistisch signifikant seltener zu Studienabbrüchen aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* [OR (95 %-KI): 0,16 (0,08; 0,33)] und zu Studienabbrüchen aufgrund von UE [OR (95 %-KI): 0,32 (0,13; 0,79)].

Population 3

Mortalität (Gesamtüberleben)

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population, weshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation zusammenfassend dargestellt wurden.

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. In beiden Therapiearmen wurde zum Zeitpunkt der ersten Analyse nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 18 Monaten das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu

einer Therapie mit Chlorambucil mit einer Verringerung des Sterberisikos um 83,7 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,163 (0,048 - 0,558); p < 0,001]. Zu diesem Zeitpunkt waren 25 % der Studienteilnehmer (n = 33) aus dem Chlorambucil-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt, so dass der oben angegebene Überlebensvorteil als Unterschätzung anzusehen ist.

Nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 28 Monaten zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %)-KI: 0,441 (0,21; 0,92); p = 0,024]. Wurden Teilnehmer des Chlorambucil-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert, wurde ein *Hazard Ratio* von 0,33 [95 %-KI: 0,15; 0,71; p = 0,0031] erreicht. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine *Cross-over*-Korrektur durch eine RPSFT-Analyse ohne *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,296 (0,12; 0,72)], durch eine RPSFT-Analyse mit *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,173 (0,048; 0,62)], durch eine IPE-Analyse ohne *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,304 (0,13; 0,72); p = 0,0070] sowie durch eine IPCW-Analyse [HR (95 %-KI): 0,31 (0,15; 0,63); p = 0,0013] [3]. Die über die Analysen hinweg konsistenten Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie mit Ibrutinib mit einer Verringerung des Sterberisikos um bis zu 70 % verbunden ist.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Aufgrund fehlender Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population wurden primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (*Independent Review-Committee* (IRC)-erhoben) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 83,9 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,161 (0,091; 0,283); p < 0,0001]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde dabei für die Ibrutinib-Population das mediane PFS nicht erreicht, wohingegen unter den Chlorambucil-Studienteilnehmern ein medianes PFS von 18,9 Monaten beobachtet wurde.

Gesamtansprechen

Da die Subgruppenanalyse einen Hinweis auf Effektmodifikation ergab, wurde für die Bewertung des Zusatznutzens primär die „no go“-Population betrachtet.

Bezogen auf den Endpunkt *Gesamtansprechen* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Chlorambucil. Die Gesamtansprechrate lag mit 90,0 % im Interventions-Arm deutlich über dem Wert der Kontroll-Gruppe (29,3 %) [OR (24,72 (6,21; 98,35); p < 0,0001]. Bei Studienteilnehmern im Ibrutinib-Arm wurde zudem eine höhere Gesamtansprechrate inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose beobachtet [92,5 vs. 29,3 %; OR (95 %-KI): 38,08 (7,76; 186,79); p < 0,0001].

Krankheitsbezogene Symptome

Für den Endpunkt *krankheitsbezogene Symptome* wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population ermittelt. Demzufolge wurden für die Symptome *Nachtschweiß* und *Anorexie* primär die Ergebnisse der „no go“-Population herangezogen.

In der „no go“-Population war im Ibrutinib-Arm häufiger als im Chlorambucil-Arm eine Verbesserung um mindestens ein Grad für die Symptome Fatigue, Gewichtsverlust, Anorexie, Nachtschweiß und Bauchschmerzen zu beobachten. Für das Symptom *Nachtschweiß* war die Zeit bis zur Verbesserung für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms signifikant kürzer als für Teilnehmer des Chlorambucil-Arms [HR (95 %-KI): 5,057 (1,30; 19,62); p = 0,019].

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Subgruppenanalyse der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 ergaben Hinweise auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population bei den Symptomen *Übelkeit und Erbrechen* und *Fatigue*. Für diese beiden Symptome wurden die Ergebnisse der „no go“-Population gesondert betrachtet.

Compliance

Die *Compliance*-Rate bezogen auf die Teilnehmer unter Behandlung war bis Zyklus 13 in beiden Studienarmen vergleichbar und lag oberhalb von 80 %. Danach war im Chlorambucil-Behandlungsarm ein Rückgang zu verzeichnen, während die *Compliance*-Rate im Interventionsarm stabil blieb. Bezogen auf die ITT-Population ohne die zu dem Zeitpunkt verstorbenen Patienten betrug die Rücklaufquote in beiden Studienarmen bis zum sechsten Zyklus über 70 %.

Die Compliance-Rate der „no go“-Population bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung war bis bis zum Studienende stabil und in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei Betrachtung der ITT-Population wird ein Unterschied zwischen den Studienarmen deutlich. Die Compliance lag im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 stets über 80 %. Im Chlorambucil-Behandlungsarm hingegen, war bis zum sechsten Zyklus eine stabile Rate über 70 % zu beobachten.

Minimal Clinically Important Difference (MCID):

Für die EORTC-Symptomskalen wurden für die Responderanalysen die MCIDs von 10, 15 und 20 Punkten betrachtet.

In der „no go“-Population wurde eine Verschlechterung des Symptoms *Übelkeit und Erbrechen* um mindestens 10 Punkte (Anstieg des Symptom-*Scores*) in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig beobachtet (50 % gegenüber 48,8 %). Bei einer Relevanzschwelle von 15 und 20 Punkten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

In der Gesamtpopulation war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für Ibrutinib nicht erreicht und betrug für Chlorambucil 4,7 Monate [HR (95 %-KI): 0,54 (0,38; 0,77); p = 0,0006]. Die statistisch signifikanten Vorteile für Ibrutinib zeigten sich auch für die Schwellenwerte 15 und 20 Punkte. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine geringere Häufigkeit des Auftretens des Symptoms Übelkeit und Erbrechen [OR (95 %-KI): 0,53 (0,32; 0,85); p = 0,0092]

Aufgrund der Hinweise auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go"-Population bei Übelkeit/Erbrechen wird hier kein Zusatznutzen beansprucht.

In der „no go"-Population wurde eine klinisch relevante Verbesserung beim Symptom *Fatigue* um mindestens 10 Punkte (Senkung des Symptomscores) statistisch signifikant häufiger im Ibrutinib-Arm (72,5 %) beobachtet als im Chlorambucil-Arm (46,3 %) [OR (95 %-KI): 3,053 (1,21; 7,71); p = 0,018]. Die Verbesserung um mindestens 10 Punkte trat im Median nach 1,9 Monaten im Ibrutinib-Arm und nach 18,2 Monaten im Chlorambucil-Arm auf [HR (95 %-KI): 1,90 (1,063; 3,40); p = 0,030]. Auch bei der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Symptome um mindestens 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib (6,5 Monate) gegenüber Chlorambucil (2,8 Monate) [HR (95 %-KI): 0,58 (0,34; 0,99); p = 0,048]. Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte trat numerisch häufiger im Chlorambucil-Arm (73,2 %) als im Ibrutinib-Arm (60,0 %) auf, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

Auch in der Gesamtpopulation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala zur *Fatigue* ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib bei der MCID von 10 Punkten. Die Behandlung mit Chlorambucil führte im Median nach 3,0 Monaten zu einer Verschlechterung der Fatigue, die Behandlung mit Ibrutinib dagegen erst nach 8,3 Monaten [HR (95 %-KI): 0,67 (0,49; 0,92); p = 0,012]. Der statistisch signifikante Effekt von Ibrutinib bestätigte sich für eine MCID von 20 Punkten. Dies wird unterstützt durch eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Skala Fatigue [OR (95 %-KI): 1,76 (1,075; 2,87); p = 0,024] unter Behandlung mit Ibrutinib.

Für die Skala *Appetitlosigkeit* war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für Ibrutinib in der Gesamtpopulation nicht erreicht und betrug für Chlorambucil 6,5 Monate [HR (95 %-KI): 0,66 (0,46; 0,93); p = 0,018]. Die statistisch signifikanten Vorteile für Ibrutinib zeigten sich auch für die Schwellenwerte 15 und 20 Punkte.

Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms *Diarrhö* [HR (95 %-KI): 1,48 (1,029; 2,13); p = 0,035] zuungunsten von Ibrutinib festgestellt. Mit 53,7 % waren mehr Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie von einem Anstieg betroffen als im Chlorambucil-Therapiearm (36,8 %) [OR (95 %-KI): 1,99 (1,22; 3,24); p = 0,0058].

Bei der Betrachtung der Analysen ist zu beachten, dass die mediane Zeit, bis eine Verschlechterung der Symptome auftrat, geringer war als die mediane Behandlungsdauer der Patienten im Kontrollarm, was die Ergebnissicherheit des Endpunkts erhöht.

Mittelwertdifferenzen

Die Analyse der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen lieferte für keines der untersuchten Symptome einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Dies trifft sowohl auf die „no go“-Population als auch auf die Gesamtpopulation zu.

EQ-5D-5L

Es konnte keine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population festgestellt werden. Daher wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens betrachtet.

Compliance

Bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung lag die Rücklaufquote für den EQ-5D-5L-Fragebogen im Ibrutinib-Behandlungsarm in allen Zyklen über 90 %, im Chlorambucil-Behandlungsarm dagegen jeweils etwas geringer. Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population betrug im Chlorambucil-Arm bis zum siebten Zyklus mehr als 70 %. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 19 eine stabile Quote, die jeweils über 80 % lag. Die Teilnehmer, die im Verlauf der Studie verstarben, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Minimal Clinically Important Difference (MCID

Die Ergebnisse der visuellen Analogskala waren bei einer Relevanzschwelle von sieben Punkten in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei einem Schwellenwert von zwölf Punkten war die Zeit bis zu einer Verschlechterung im Interventionsarm statistisch signifikant länger als im Chlorambucil-Arm [HR (95 %-KI): 0,65 (0,44; 0,95); p = 0,026].

Auf Basis des *Utility Scores* wurde für die MCID von sieben und acht Punkten statistisch signifikant häufiger von den Patienten im Ibrutinib-Arm [MCID 7 Punkte: OR (95 %-KI): 1,69 (1,041; 2,73); p = 0,034; MCID 8 Punkte: OR (95 %-KI): 1,69 (1,042; 2,73); p = 0,033] erreicht.

Mittelwertdifferenzen

Es wurde weder in den Domänen des *Utility Scores* noch in der visuelle Analogskala ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen ermittelt.

Hämatologische Verbesserung

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population, deshalb wurden primär die Ergbebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Eine anhaltende hämatologische Verbesserung bezüglich Hämoglobinwert [45,6 vs. 20,3 %; OR (95 %-KI): 3,29 (1,92; 5,65); p < 0,0001] und Thrombozytenzahl [OR (95 %-KI): 2,94 (1,53; 5,67); p = 0,0013; HR (95 %-KI): 2,26 (1,24; 4,13); p = 0,0079] trat signifikant häufiger und früher für den Ibrutinib- als für den Chlorambucil-Behandlungsarm auf.

Darüber hinaus führte die Behandlung mit Ibrutinib ebenfalls häufiger und frühzeitiger zur anhaltenden Verbesserung des ANC-Werts [OR (95 %-KI): 4,20 (2,18; 8,12); p < 0,0001; HR (95 %-KI): 3,21 (1,76; 5,85); p < 0,0001].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Compliance:

In der „no go“-Population lag die Rücklaufquote für die Studienteilnehmer unter Behandlung bis Zyklus 13 teils weit über 70 % und war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population betrug im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 der Rücklauf über 80 %. Dagegen konnte dies im Chlorambucil-Arm nur bis zum fünften Zyklus beobachtet werden.

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Für die „no go“-Population ergab die Subgruppenanalyse einen Beleg für Effektmodifikation des Endpunkts FACIT-Fatigue (MCID-Verbesserung) durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population Für den Endpunkt FACIT-Fatigue MCID-Verbesserung werden daher die Ergebnisse der „no go“-Population zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue MCID-Verschlechterung wurde kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation gefunden. Hierfür werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet.

Teilnehmer der „no go“-Population zeigten statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens drei Punkte [OR (95 %-KI): 3,62 (1,38; 9,47); p = 0,0088]. Diese Beobachtung konnte auch bestätigt werden, wenn ein Schwellenwert von vier und sechs Punkten der Auswertung zugrunde gelegt wurde.

Für die Gesamtpopulation wurde auf Basis der Responderanalysen unter Anwendung der Schwellenwerte drei, vier und sechs zur Bestimmung der klinischen Relevanz für die Gesamtpopulation ersichtlich, dass die Art der Therapie keinen Einfluss auf die

klinischrelevante Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Fragebogens hatte. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen messbar.

Mittelwertdifferenzen:

Die Analyse der Veränderungen der Punktwerte auf der FACIT-Fatigue-Skala anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie PCYC-1115-CA.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Da eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die Zugehörigkeit zur „no go“-Population ein Effektmodifikator für einzelne Größen der EORTC-Funktionsskalen darstellte, wurden sowohl Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch der „no go“-Population zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen.

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Bezogen auf eine *Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes* profitierten mehr Teilnehmer der „no go“-Population von einer Therapie mit Ibrutinib als von einer Chlorambucil-Therapie bei einer MCID von zehn und 15 Punkten [MCID zehn und 15 Punkte: OR (95 %-KI): 3,29 (1,32; 8,25); p = 0,011]. Bei einer MCID von 20 Punkten zeigten Studienteilnehmer des Chlorambucil-Arms der Gesamtpopulation deutlich früher eine klinisch relevante Verschlechterung des *allgemeinen Gesundheitszustands* als Teilnehmer des Ibrutinib-Arms der Gesamtpopulation [HR (95 %-KI): 0,65 (0,43; 0,98); p = 0,038].

Bei einer MCID von 20 Punkten trat in der „no go“-Population häufiger im Chlorambucil-Arm als im Ibrutinib-Arm eine *Verschlechterung der sozialen Funktion* auf [„no go“-Population: OR (95 %-KI): 1,73 (0,72; 4,17); p = 0,23].

Sowohl für die Funktionsskala *Emotionales Befinden* als auch für die Skala *Physische Funktion* zeigte sich statistisch signifikante Vorteile für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms der Gesamtpopulation bei einer MCID von 20. So hatten 30,1 % der Teilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung und nur 18,8 % der Teilnehmer unter Chlorambucil-Behandlung eine relevante Verbesserung des emotionalen Befindens [OR (95 %-KI): 1,86 (1,056; 3,29); p = 0,032] sowie 27,9 % der Ibrutinib-Population gegenüber 17,3 % der Chlorambucil-Population eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion [OR (95 %-KI): 1,85 (1,033; 3,33); p = 0,039] gemessen anhand des EORTC QLQ-C30. Darüber hinaus zeigten sich für die Verbesserung der physischen Funktion auch bei einer Relevanzschwelle von 15 Punkten statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Ibrutinib [OR (95 %-KI): 1,83 (1,025; 3,25); p = 0,041].

Mittelwertdifferenzen:

Unabhängig von der Population konnte anhand dieser Analysemethode zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Nebenwirkungen

Da die Expositionszeit im Interventionsarm 17,4 Monate und im Kontrollarm 7,1 Monate betrug, wurde für die Bewertung der Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse betrachtet.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go"-Population, weshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation zusammenfassend dargestellt wurden.

In beiden Studienarmen konnte für annähernd alle Teilnehmer das Auftreten eines *unerwünschtes Ereignis* dokumentiert werden (Ibrutinib vs. Chlorambucil: 98,5 % vs. 93,9 %) [HR (95%-KI: 1,24 (0,95; 1,61); p = 0,11].

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen Interventionsarm und Kontrollarm (40,7 % vs. 25 %) [HR (95 %-KI): 1,12 (0,71; 1,76); p = 0,64] [Differenz der Expositionsadjustierten Inzidenzraten (EAIR): (95 %-KI): -0,76 (-2,32; 0,81); p = 0,34].

Für das Auftreten von *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten* konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib im Gegensatz zu Chlorambucil beobachtet werden (10,4 % vs. 22,7 %) [HR (95 %-KI): 0,26 (0,13; 0,52) p = 0,0002]. Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich auch in der Differenz der Expositionsadjustierten Inzidenzraten [EAIR Differenz (95 %-KI): -2,52 (-3,68; -1,36); p < 0,0001].

In der Gesamtpopulation erfolgte bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms ein Therapieabbruch aufgrund von Vorhofflimmern (1,5 %), während Teilnehmer des Chlorambucil-Arms die Therapie aufgrund einer Thrombozytopenie oder Neutropenie (jeweils 3 %), hämolytischen Anämie (1,5 %), einer Panzytopenie (1,5 %) oder Pyrexie (1,5 %) abbrachen. Zwischen den Behandlungsarmen war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

Zwischen dem Interventionsarm und dem Behandlungsarm konnte bei den *UE, die zum Tod führten* (2,2 % vs. 3 %) [HR (95%-KI: 0,63 (0,14; 2,84); p = 0,55] und bei den UE ≥ CTC-Grad 3 (65,9 % vs 51,5 %) [HR (95 %-KI): 0,97 (0,70; 1,35); p = 0,86] kein Unterschied festgestellt werden.

In beiden Studienarmen wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse schwere Blutungen beobachtet (4,4 % gegenüber 1,5 %). Eine Blutung im ZNS trat bei zwei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms auf (1,5 %). Im Chlorambucil-Arm hingegen trat dieses Ereignis nicht auf.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für das Anwendungsgebiet der nicht-vorbehandelten Patienten mit CLL, bei denen keine 17p-Deletion vorliegt und die nicht für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophospphamid und Rituximab (FCR) in Frage kommen, führte eine Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu den Kontrolltherapien zu einer therapierelevanten Reduktion des **Mortalitätsrisikos.** Dieser Effekt lag unter dem wahren Effekt, da in der aufgeführten Studie die Möglichkeit eines *Cross-overs* vom Chlorambucil-Arm zum Ibrutinib-Arm von den Patienten wahrgenommen wurde. In der Studie PCYC-1115/1116-CA konnte auf Basis einer ITT-Analyse der erhebliche Mortalitätsvorteil von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil dargelegt werden. Darüber hinaus konnte über adjustierte indirekte Vergleiche die Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Rituximab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil gezeigt werden. Über mehrere präspezifizierte *Cross-over*-Korrekturen konnte der jeweilige wahre Effekt auf die Mortalität abgeschätzt werden.

Darüber hinaus zeigte sich auch beim **progressionsfreien Überleben** eine deutliche Überlegenheit im adjustierten indirekten Vergleich von Ibrutinib gegenüber den Kontrolltherapien mit Obinutuzumab, Rituximab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil oder im direkten Vergleich mit einer Monotherapie mit Chlorambucil.

Ein Einfluss von Ibrutinib auf Symptome und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte lediglich im direkten Vergleich für Population 3 ermittelt werden. Dabei zeigte sich, dass Ibrutinib zu **Vorteilen bei den Symptomen Nachtschweiß, Fatigue, Appetitlosigkeit und dem Gesundheitszustand** insgesamt führte. Lediglich bei dem Symptom Diarrhö gab es Nachteile. Auch bei der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein Vorteil beim Gesamtgesundheitszustand**.

Bei den **unerwünschten Ereignissen** zeigten sich unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Beim *unerwünschten Ereignis* Fatigue zeigten sich konsistente Ergebnisse zu den Symptomskalen des EORTC. Insbesondere traten unter einer Therapie mit Ibrutinib ***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse* signifikant später auf** als unter einer Therapie mit Obinutuzumab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil oder unter einer Monotherapie mit Chlorambucil.

Zusammenfassend lässt sich insbesondere feststellen, dass gegenüber einer Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil weniger Therapieabbrüche auftraten, gegenüber einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil das Gesamtüberleben verlängert war und gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab sowohl das Gesamtüberleben als auch die Therapieadhärenz verbessert war. Gegenüber Chlorambucil zeigte sich eine verbessertes Gesamtüberleben, eine verbesserte Morbidität und Lebensqualität sowie ein verbessertes Nebenwirkungsprofil.

Die Therapie mit Ibrutinib führt zu einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3. Insbesondere führte sie in der Population 2 und 3 zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und in Population 3 zu einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Für die Population 2 ergibt sich ein Anhaltspunkt und für Population 3 ein Hinweis auf ein **beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Patientenpopulation

Für den Wirkstoff Ibrutinib als Monotherapie zur Behandlung von chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bei erwachsenen Patienten, die bisher keine Therapie erhalten haben, nahm Janssen-Cilag am 25.11.2015 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch [1]. In diesem Gespräch hat der G-BA mehrere Teilpopulationen unterschieden, welche Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für welche daher unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig anzusehen sind [1].

- Population 1: Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie angezeigt ist.
- Population 2: Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist.
- Population 3: Patienten mit unbehandelter CLL, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen.

Für Patienten mit unbehandelter CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und nicht für eine Chemo- Immuntherapie in Frage kommen, wurde der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bereits bewertet [4]. Der G-BA wies im Beratungsgespräch darauf hin, dass daher keine erneute Bewertung des Zusatznutzens für diese Population erfolgt [1].

Intervention

Als zu bewertendes Arzneimittel wird Ibrutinib (IMBRUVICA®) für sämtliche von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Populationen in einer Dosis von 420 mg täglich gemäß der Fachinformation als Monotherapie verwendet [2].

Vergleichstherapie

Population 1: Für Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie angezeigt ist, benennt der G-BA die durch nationale und internationale Leitlinien empfohlene Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) als zweckmäßige Vergleichstherapie [1].

In der von Janssen-Cilag zur Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie PCYC-1115-CA wurden nur Patienten eingeschlossen, die für eine Therapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht in Frage kamen. Aus diesem Grund wird diese Studie für die Population 1 nicht herangezogen.

Eine systematische Literaturrecherche ergab keine weiteren RCT, in welcher Teilnehmer, die der Population 1 entsprechen mit Ibrutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie FCR behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und 4.2.3.3).

Die Vorlage indirekter Evidenz über einen adjustierten Vergleich ist zurzeit auch nicht möglich, da im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche keine vergleichende Studie von Chlorambucil mit FCR identifiziert werden konnte. Ein indirekter Vergleich im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse wird zurzeit von der *Cochrane Collaboration Group* erarbeitet und steht gegebenenfalls für die Stellungnahme zur Verfügung.

Die *European Medicines Agency* (EMA) weist darauf hin, dass die mit der Zulassungsstudie vorgelegte Evidenz auch auf eine klinisch relevante Wirkung bei fitten Patienten, die für verschiedene Chemo-Immuntherapien in Frage kommen, hinweist. Dies wird durch die relativ gute Verträglichkeit von Ibrutinib als Monotherapie unterstützt. Die EMA führt weiter aus, dass aus dem positiven Nutzen/Risikoprofil bei nicht vorbehandelten Patienten geschlossen werden kann, dass auch bei Patienten, die für FCR geeignet sind, die Verwendung von Ibrutinib die Wirksamkeit der nachfolgenden Therapien nicht beeinflusst. Die vorgelegten nicht-adjustierten indirekten Vergleiche zeigen, dass eine Monotherapie mit Ibrutinib eine vernünftige Alternative, unabhängig **von Fitness-Status und Zytogenetik**, unter den Erstlinienoptionen für Patienten mit CLL zu sein scheint. Damit soll Ibrutinib auch Patienten zur Verfügung stehen, die aufgrund ihrer zytogenetischen Konstellation (Deletion 11q, IGVH-Status) oder ihres Alters nicht von einer Therapie mit FCR oder einer anderen Chemo-Immuntherapie profitieren.

Population 2: Für Patienten, die beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten oder nicht ausreichender Knochenmarkreserven für eine FCR-Behandlung nicht in Frage kommen, wurde vom G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie „Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ festgelegt. Als mögliche Kombinationen aus jeweils einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD20-Antikörper als zweckmäßige Therapie wurden vom G-BA folgende Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung von Leitlinien und dem jeweiligen Zulassungsstatus genannt:

- Ofatumumab in Kombination mit Bendamustin oder Chlorambucil
- Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil
- Rituximab kombiniert mit Bendamustin oder Chlorambucil

Als Vergleichstherapie sollen hierbei bevorzugt Arzneimittelanwendungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Für das Anwendungsgebiet CLL liegen bereits Beschlüsse über die Wirkstoffe Obinutuzumab [5], Idelalisib [6] und Ibrutinib [7] vor, wobei für die Erstlinientherapie der CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation in Kombination mit einem Chemotherapeutikum lediglich Obinutuzumab zugelassen ist [8].

Die Patientenpopulation der Zulassungsstudie PCYC-1115-CA war aufgrund von Komorbiditäten oder des Alters nicht für eine FCR-Therapie geeignet. Da die in der Studie verwendete Vergleichsintervention „Chlorambucil-Monotherapie“ jedoch nicht der vom G-BA als zweckmäßig genannten Kombination aus Chemo- und Immuntherapie entspricht, wir diese Studie für die Population 2 nicht für die Herleitung des Zusatznutzens über einen direkten Vergleich herangezogen.

Da die Studienpopulation jedoch im Großteil der vom G-BA genannten Population 2 entspricht, wird über einen indirekten Vergleich der Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber einer Chemo-Immuntherapie hergeleitet.

Hierbei wird zum einen der Zusatznutzen einer Ibrutinib-Therapie gegenüber einer **Obinutuzumab-Chlorambucil-Kombinationstherapie** und gegenüber einer **Rituximab-Chlorambucil-Kombinationstherapie** über den Brückenkomparator Chlorambucil dargestellt (Studie PCYC-1115-CA vs. CLL11) (Tabelle 4-4).

Zum anderen soll mit einem weiteren indirekten Vergleich der Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu einer **Chlorambucil-Ofatumumab-Kombinationstherapie** bewertet werden (Studie PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1) (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Vergleichstherapien der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien

Studie	**Brückenkomparator**	**Vergleichstherapie**
Population 2		
CLL11	Chlorambucil	Chlorambucil-Obinutuzumab
CLL11	Chlorambucil	Chlorambucil-Rituximab
COMPLEMENT 1	Chlorambucil	Chlorambucil-Ofatumumab

Population 3: Für Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen, wird vom G-BA eine supportive Therapie zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zum Erhalt der Lebensqualität als zweckmäßig angesehen.

Für Population 3, die keine 17p-Deletion aufweist und für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Bewertung dieser Population erfolgt mittels der Studie PCYC-1115-CA. Dabei werden jeweils die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation und der Subpopulation von Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Studienteilnehmern, definiert als Teilnehmer ≥ 75 Jahre mit Niereninsuffizienz oder Teilnehmer ≥ 80 Jahre, dargestellt. Bei diesem Personenkreis ist davon auszugehen, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus Chemotherapie und Immuntherapie zu belastend ist. Um diese Patienten nicht unbehandelt zu lassen, werden hier bevorzugt Monotherapien im Sinne einer BSC eingesetzt. Innerhalb dieser Patientenpopulation stellt deshalb Chlorambucil eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher bei Hinweisen auf Effektmodifikation zwischen den Teilpopulationen nur die Teilpopulation der Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min, ansonsten die Gesamtpopulation betrachtet.

Auf die Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich wurde aufgrund des Vorliegens direkter Evidenz für diese Population verzichtet.

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

Patientenpopulation		Zweckmäßige Vergleichstherapie	Studie
Erstlinien-Therapie der CLL			
1	FCR angezeigt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)	-
2	FCR nicht angezeigt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	• PCYC-1115-CA • CLL11[a] • COMPLEMENT 1[a]
3	Chemo-Immuntherapie ungeeignet, keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation	*Best Supportive Care* (BSC)	• PCYC-1115/1116-CA Gesamtpopulation • PCYC-1115/1116-CA Teilpopulation ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nieren-funktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min,
a: Die Studie wird im Rahmen eines indirekten Vergleichs gegenüber der Studie PCYC-1115-CA für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.			

Endpunkte

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

Studientyp

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V wird aus der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie PCYC-1115-CA, der Erweiterungsstudie PCYC-1116-CA sowie über einen indirekten Vergleich mit den randomisierten kontrollierten Studien CLL11 sowie COMPLEMENT 1 abgeleitet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-6: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	1	Patienten mit unbehandelter CLL, die für eine FCR-Therapie geeignet sind.	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [2]
		2	Patienten mit unbehandelter CLL, die für eine FCR-Therapie nicht geeignet sind.		
		3	Patienten mit unbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.		
2	**Intervention[a]**	1 - 3	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
		1, 2[a]	Chlorambucil-Monotherapie		Brückenkomparator für indirekten Vergleich
3	**Vergleichs-therapie**	1	FCR	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie
		2	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus		
		3	BSC		
4	**Endpunkt(e)[b]**	1 - 3	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO

Kriterium		Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	**Studientyp**	1 - 3	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien	Gem. § 5 Abs. 3 VerfO ist Ergebnis-unsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib)
6	**Studiendauer**	1 – 3	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar	Klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindest-studiendauer nicht praktikabel ist.
7	**Publikationstyp**[c]	1 - 3	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract	Siehe Anforder-ungen der VerfO Abschnitt 4.2.2

a: Für indirekte Vergleiche mussten Studien den entsprechenden Brückenkomparator an Stelle des zu bewertenden Arzneimittels als Intervention aufweisen. Für die Teilpopulation 3 wurde aufgrund des Vorliegens direkter Evidenz auf die Recherche für einen indirekten Vergleich verzichtet.
b: Operationalisierungen siehe siehe Tabelle 4-25, Tabelle 4-28, Tabelle 4-31, Tabelle 4-34, Tabelle 4-37, Tabelle 4-44, Tabelle 4-49, Tabelle 4-52, Tabelle 4-57, Tabelle 4-63 aus Abschnitt 4.3.1.3.1
c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.
Abs.: Absatz; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1) 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 09.05.2016). 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 der Datenbank *Cochrane Clinical 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. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene *Wong-Filter* verwendet [9]. 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 4.3.2.1) 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 (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 in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Brückenkomparator Chlorambucil

Für den indirekten Vergleich einer Ibrutinib-Therapie mit der zVT „Chemo-Immuntherapie für Patienten, die für eine FCR-Therapie nicht geeignet sind“, wurde auf Grundlage der verfügbaren RCT PCYC-1115-CA in den oben genannten Studienregistern nach RCT gesucht, welche den Brückenkomparator Chlorambucil als Intervention beinhalten.

Es wurde in den Studienregistern c*linicaltrials.gov*, c*linicaltrialsregister.eu*, und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) nach der Intervention mit den Stichworten *Chlorambucil, Leukeran, Amboclorin, Chlorambacil, Chloraminophene, Chlorbutin, Chloroambucil, Chorambucil, Ecloril, Leuceran, Linfolysin* und *Lympholysin* gesucht. Eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV erfolgte unter „*Trial phase*“.

Im Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* sind maximal neun Suchbegriffe verwendbar. Aus diesem Grund wurden Einzelsuchen mit den Synonymen des Wirkstoffs „Chlorambucil“ durchgeführt. Die Einzelsuchen nach *Amboclorin, Chlorambacil, Chloraminophene, Chlorbutin, Chloroambucil, Chorambucil, Ecloril, Leuceran, Linfolysin* und *Lympholysin* lieferten keine Ergebnisse und wurden daher im Folgenden nicht mehr verwendet.

Es wurde in den Rubriken „*Title*“, „*Textfelder*“, „*Active Substance*“ und „*Product name/code*“ nach der Intervention mit den Stichworten *Chlorambucil OR Leukeran* gesucht und die Suchfelder mit „ODER“ verknüpft. Eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV erfolgte unter „*Trial phase*“.

Die Treffer sämtlicher Suchen wurden nach MS-Excel exportiert und dort weiterverarbeitet. Hierbei wurde die Selektion der Studien getrennt nach RCT und RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 bezüglich ihrer Relevanz 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 Bewerters behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-14) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die über die Registersuche identifizierten Studien wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) durch zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

In einem ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. Studien, die beide Reviewer anhand des Titels als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Registereintrags auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-14) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige 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.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG [10] ableiten zu können.

Tabelle 4-7: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
				deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
Quelle: [10]						

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-Statements[3] 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 Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 [11] in Anhang 4-E beschrieben. Die selektierten randomisierten kontrollierten Studien wurden gemäß der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 beurteilt. Dabei wurden sowohl die Checkliste als auch die Ausführungen zu den einzelnen Items zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen.

[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.

Es wurde überprüft, ob das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation mittels entsprechender Kriterien klar definiert waren (Item 3-6). Um eine Bewertung der Studien bezüglich ihrer Aussagekraft zu ermöglichen, wurden die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden dargestellt (Item 7, 8 - 12).

Die Darstellung der Ergebnisse wurde nach den Angaben zur Anzahl der geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Studienteilnehmer, zu relevanten Patientencharakteristika und zur grafischen Darstellung des Patientenflusses beurteilt. Es wurde überprüft, ob Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel klar und transparent beschrieben waren (Item 13 - 16). Zur Beurteilung der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien zur Wirksamkeit wurde angegeben, ob Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. Konfidenzintervalle der Effektschätzer. Weiterhin wurde die Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen durchgeführt. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, wurden sie dahingehend überprüft, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert wurden. (Item 17 - 18, IQWiG 2011). Schließlich wurde geprüft, ob alle relevanten unerwünschten Ereignisse transparent dargestellt wurden (Item 18).

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 dargestellt.

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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PCYC-1115/1116-CA werden folgende *Baseline*-Charakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Zeit seit Diagnosestellung
- Histologie bei Diagnose
- RAI-Stadium bei *Screening*
- ECOG *Performance*-Status bei *Screening*
- Tumormasse (*Bulky Disease*)
- Chromosomenanomalie
- Zytopenie
- CIRS *Score* zur *Baseline*

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT CLL11 und COMPLEMENT 1 für indirekte Vergleiche waren nicht für sämtliche oben genannten Patientencharakteristika Informationen verfügbar. Dies wurde in der entsprechenden Tabelle (Tabelle 4-122, Abschnitt 4.3.2.1.2) mit k. A. gekennzeichnet.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* herangezogen.

Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt i. d. R. ein herausragendes Therapieziel dar [12]. Das Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen des Patienten oder anderen Beurteilenden und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant. In der Studie PCYC-1115/1116-CA wurden Daten zum Gesamtüberleben erhoben. Hierfür wurde der Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst.

In den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 wurden ebenfalls Daten zum Gesamtüberleben erfasst. Hierfür wurde der Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst.

Morbidität

Die Morbidität wird operationalisiert durch *a priori* definierte Endpunkte zum *progressionsfreien Überleben* (PFS) und *Ansprechen* (Overall Response Rate, ORR) in der Studie PCYC-1115-CA. Zudem wurden in der Studie PCYC-1115-CA Daten zu *krankheitsbezogenen Symptomen*, *hämatologischer Verbesserung* sowie zu Symptomen anhand des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L erhoben. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung sind Abschnitt 4.3.1.3.1.2 zu entnehmen.

In den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien CLL11 und COMPLEMEMNT-1 wurden Daten zum progressionsfreien Überleben, zum Ansprechen sowie zu Symptomen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CLL16 erhoben. Zusätzlich wurden in der Studie COMPLEMENT 1 symptombezogene Daten anhand des EQ-5D-5L erhoben.

Validierung

Die Endpunkte *progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen* und *krankheitsbezogene Symptome* wurden gemäß internationalen Standards erfasst und sind validiert.

EORTC QLQ-C30:

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf funktionale Skalen (physische, kognitive und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion), welche der Lebensqualität zuzuordnen sind sowie drei Multi-Item Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität, welche den krankheitsbezogenen Symptomen zuzuordnen sind. Den Skalen wurden anhand des *EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals* Punkte zwischen Null und 100 zugeteilt. Eine höhere Punktezahl entspricht einer besseren Lebensqualität in den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsskala bzw. schlechterer Lebensqualität in der Symptomskala [13].

In der zugrundeliegenden Validierungsstudie wurde für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet [14]. Die mediane Übereinstimmung über alle Items sowie das mediane kappa betrug 0,85. Kappa ist ein Koeffizient mit dem die Übereinstimmung nominaler Skalen gemessen werden kann [15]. Ein Wert von eins stellt eine vollkommene Korrelation dar, null, dass keine höhere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann und kleiner als null bis eins, dass eine geringere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann [14]. Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als *hoch* einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 [14]. Die *Test-Retest* Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde in einer norwegischen Studie nachgewiesen [16].

Die MCID für die einzelnen Subskalen können Zeng et al. (2012) entnommen werden [17].

Vom G-BA wird in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet CLL als seltenes Leiden vom 02.02.2015 [18] kritisiert, dass die Validierungsstudie von Groenvold nicht speziell für Patienten mit CLL validiert wurde [14]. Weiterhin wurde angemerkt, dass in der Validierung der *Test-Retest*-Reliabilität durch die Studie von Hjermstad lediglich 9 % der Patienten an einem malignen Lymphom erkrankt waren [16]. Zur Bewertung der Relevanz des Schwellenwerts von über zehn Punkten als MCID wird vom G-BA ebenfalls die zu Grunde liegende Studie zur Bestimmung des Schwellenwerts von Osoba et al. [19] als für die Indikation CLL nicht angemessen eingestuft. Um der Unsicherheit des für CLL-Patienten relevanten Schwellenwerts zu begegnen, wurden neben der Berücksichtigung eines Schwellenwerts von zehn auch die klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung um 15 und 20 Punkte analysiert.

EQ-5D-5L:

Der EQ-5D-5L ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er setzt sich aus fünf Fragen zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität (*Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit*) zusammen. Das Instrument besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil enthält fünf Fragen mit je drei Antwortmöglichkeiten. Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Der zweite Teil bildet eine visuelle Analogskala (VAS), die wie ein Thermometer gestaltet ist und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis Null (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D-5L in zahlreiche Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten [20, 21].

Der EQ-5D-5L wird als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt [22]. Somit ist der EQ-5D-5L ein verlässliches Messinstrument. Die EQ-5D-5L-VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [21].

Eine Veränderung des EQ-5D-Indexwertes, wie auch der VAS von 6 - 8 % (Mittelwert (MW) ~ 7 %), wird indikationsübergreifend als minimale klinisch relevante Veränderung betrachtet. In zwei Studien zur Validierung der MCID für den EQ-5D-Fragebogen wurde die MCID in ankerbasierten und verteilungsbasierten Verfahren beurteilt [23, 24]. Hierbei wurden neben Patienten verschiedener Indikationen auch Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen untersucht. Es wurde für die visuelle Analogskala eine MCID von acht bis zwölf berechnet.

Da die Herleitung der MCID in diesen Studien nicht explizit an CLL-Patienten gezeigt wurde bzw. unklar ist, wie hoch der Anteil an CLL-Patienten in den o. g. Studien war, und somit die Bedeutung einer MCID von sieben Punkten für CLL-Patienten unklar ist, wurden Ergebnisse zur klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung zusätzlich zu der in der Studie PCYC-1115-CA präspezifizierten MCID von sieben Punkten mit einer MCID von zehn Punkten berechnet.

Operationalisierung der Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (IRC-erhoben) (primärer Endpunkt der Studie PCYC-1115-CA)
    - Die Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache wurde für PFS definiert. Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der Studien PCYC-1115-CA anhand der *International Workshop on Chronic Lymphcytic Leukaemia* (IWCLL2008-Kriterien [25] beurteilt.
    - In den für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 wurden die oben genannten Kriterien angewendet.
- Ansprechen
    - Die Gesamtansprechrate (*Complete Response* (CR), *Complete Response with incomplete hematologic recovery* (Cri), *nodular Partial Response* (nPR), *partial* R*esponse* (PR) oder PR mit Lymphozytose) wurde anhand der IWCLL2008-Kriterien [25] erhoben. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung sind Tabelle 4-31 aus Abschnitt 4.3 zu entnehmen.
    - In den für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 wurden die oben genannten Kriterien angewendet.
- Krankheitsbezogene Symptome
    - Die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust*, *Fatigue*, *Fieber*, *Nachtschweiß*, *abdominale Schmerzen* und *Unwohlsein* aufgrund von Splenomegalie, einschließlich Übersättigung sowie *Anorexie* wurden nach den NCI CTCAE-Kriterien und somit gemäß internationaler Standards erfasst. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt vor Therapiebeginn und regelmäßig im Therapieverlauf. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung sind Tabelle 4-34 aus Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

- Hämatologische Verbesserung
    - Die Rate der hämatologischen Verbesserung bei Studienteilnehmern mit einer Anämie und Thrombozytopenie zur *Baseline* wurde in der Studie PCYC-1115-CA erhoben. Anhaltende hämatologische Verbesserung wurde als eine Verbesserung der Zytopenie um ≥ 50 % oder Hämoglobin ≥ 11 g/dL oder Thrombozyten ≥ 100.000/µL, mit einer anhaltenden Dauer von ≥ 56 Tagen ohne Transfusion von Blutprodukten oder Wachstumsfaktoren, definiert. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt vor Therapiebeginn und regelmäßig im Therapieverlauf. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung sind Tabelle 4-49 aus Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Analyse des Gesamtüberlebens erfordert teilweise eine sehr lange Nachbeobachtungszeit, wodurch sich eine Bewertung des Endpunkts verzögern kann. Daher ist es von Interesse, zusätzliche Zwischenanalysen zum Vorteil des Überlebens durchzuführen [26]. Als patientenrelevantes Therapieziel bedeutet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein verzögertes Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie eine verzögerte Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie.

Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet geprägt ist durch häufige Rezidive, welche die weiteren Behandlungsoptionen mit jeder erneuten Progression zusätzlich einschränken, kommt diesem Aspekt ein besonderes Gewicht zu. Progressionsfreies Überleben ist ein bevorzugter Endpunkt [27] , da es den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit früher interpretierbar ist als das Gesamtüberleben. In der CLL, einer Erkrankung mit hohen Überlebenswahrscheinlichkeiten, kann die Wirksamkeit der Therapie dadurch zu einem früheren Zeitpunkt bewertet werden.

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben wird das progressionsfreie Überleben nicht durch spätere Störfaktoren wie *Cross-over* und/oder anschließende Therapien beeinflusst [28]. Auch konnte gezeigt werden, dass in Zweitlinien- und Folge-Therapien eine signifikante Korrelation von mittlerem Gesamtüberleben und mittlerem progressionsfreien Überleben in CLL-Erkrankungen vorliegt [29, 30]. Wenn progressionsfreies Überleben als primärer Endpunkt festgelegt wurde, soll gemäß CHMP-Guidelines das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben werden oder umgekehrt [31]. Wenn es sich um einen erheblichen Effekt für das progressionsfreie Überleben handelt oder ein langes Überleben und/oder ein klar verbessertes Sicherheitsprofil vorliegen, dann sind definierte Schätzungen für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Zulassung nicht erforderlich [28, 31].

Das progressionsfreie Überleben ist der primäre klinische Endpunkt der Studie PCYC-1115-CA, sowie der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien CLL11 und COMPLEMENT 1, dessen Ergebnisse daher aufgrund der Studienmethodik dargestellt werden.

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeitraum vom Start der Studienmedikation (Randomisierung) bis zur ersten Dokumentation der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Innerhalb klinischer Studien dokumentiert das progressionsfreie Überleben den direkten Effekt einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt [32, 33]. Die Beurteilung erfolgt sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Komitee.

Das progressionsfreie Überleben kombiniert Endpunkte, bei dem die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ bewertet werden. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per Definition patientenrelevant. Das Ereignis „Progression“ ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und patientenrelevant. Das progressionsfreie Überleben gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, denn jeder Progress stellt eine psychische Belastung für den Patienten dar. Eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Unverträglichkeiten der angewandten Medikation führt zu einer Verbesserung der Erkrankungssymptome und zur Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten. Dies wird durch Studien belegt, die den Status des progressionsfreien Überlebens als einen Wert für Patienten darstellen, der mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [26].

Ansprechen

Die Gesamtansprechrate wird als der Anteil der Patienten, die ein komplettes (*Complete Response*, CR) oder ein partielles Tumoransprechen (*Partial Response*, PR) auf eine Therapie zeigen, definiert. Die Ansprechrate dient als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und ist i. d. R. direkt auf die Wirksamkeit der eingesetzten Therapie zurückzuführen. Ansprechraten (CR, PR, *Stable Disease* – SD, *Progressive Disease* – PD) korrelieren mit der Länge des progressionsfreien Überlebens und bisweilen auch mit dem Gesamtüberleben [34].

Das Ansprechen wird in der Studie PCYC-1115-CA nach den *IWCLL 2008-Kriterien* [25] erhoben. Dieses validierte und in dieser Indikation etablierte Instrument bemisst anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen auf die zu untersuchende Intervention. Bei dem Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsprogression handelt es sich um wichtige Prognosefaktoren, da aus methodischer Sicht verzerrungsfrei Informationen zu der jeweiligen Intervention abgeleitet werden können und das Ausmaß des Ansprechens wesentlich die Therapieentscheidung des Arztes beeinflusst.

Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen oder eine Progression darüber hinaus eine spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und/oder Leber, so dass das Ausmaß des Ansprechens für den Patienten mit einer verminderten bzw. vermehrten Krankheitslast einhergeht. Insgesamt ist das Ansprechen somit als patientenrelevant anzusehen (vgl. Nutzenbewertung Decitabin S. 33 [35]).

Krankheitsbezogene Symptome

Die krankheitsbezogenen Symptome Fatigue, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Fieber und Anorexie können per se als patientenrelevant betrachtet werden. CLL kann aufgrund der krankheitsbedingten Symptome erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben. Es hat sich gezeigt, dass das Wohlbefinden von CLL-Patienten signifikant schlechter als bei der Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit anderen Krebserkrankungen ist ($p = 0{,}001$) [36].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die krankheitsbezogenen Symptome werden anhand der Instrumente EORTC-QLQ C30 und EQ-5D-5L adäquat operationalisiert und sind entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten [37].

Hämatologisches Ansprechen

Die Patientenrelevanz einer Transfusionsunabhängigkeit bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ergibt sich insbesondere aus der Publikation von Szende et al. (2009) [38]. Bei der Quelle von Szende et al. (2009) handelt es sich um eine Befragung von insgesamt 47 Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) aus den USA (8), Frankreich (9), Deutschland (9) und England (21), nach ihrer Einschätzung zur Wertigkeit einer Transfusionsunabhängigkeit bzw. einer (reduzierten) Transfusionsabhängigkeit. Das Ergebnis dieser Befragungen zeigte, dass MDS Patienten eine Transfusionsfreiheit als einen relevanten Parameter einschätzen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per definitionem als patientenrelevant [39] Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert mit bereits beschriebenen Endpunkten, wie progressionsfreiem Überleben oder Ansprechen [34, 40]. Endpunkte zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität messen den Einfluss von Krankheit und Behandlung auf das tägliche Leben und Wohlbefinden aus der Sicht des Patienten. Die hierzu verwendeten Fragebögen werden durch den Patienten selbst bewertet und geben somit einen Einblick in die Interpretation von beobachteten Effektivitätsparametern für das tägliche Leben und soziale Funktionen.

In der Studie PCYC-1115-CA wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Als die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisierenden klinischen Effektparameter wurde die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30- und EQ-5D-5L-Fragebogens sowie anhand des spezifischen FACIT-Fatigue-Fragebogens gemessen.

FACIT-Fatigue

Der FACIT-*Fatigue*-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung der *Fatigue*-bezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Krebs- oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items anhand derer das Ausmaß einer *Fatigue* und der Einfluss auf Aktivitäten abgeschätzt werden können. Fragen zu Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeiten beim Nachgehen alltäglicher Aktivitäten werden auf einer Fünf-Punkte-Likert-Skala beurteilt. Es ergeben sich *Scores* zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte einer geringgradigen *Fatigue* entsprechen [41].

EORTC QLQ-C30

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

EQ-5D-5L

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

Validierung

FACIT-*Fatigue*:

Der FACIT-*Fatigue*-Fragebogen ist ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Beurteilung der *Fatigue*-bezogenen Lebensqualität. Er ist validiert und sensitiv für die Veränderung der *Fatigue* bei Krebspatienten [41].

Als Schwellenwert für die minimale Veränderung im FACIT-*Fatigue-Score*, die einen klinisch relevanten Effekt anzeigt (MCID) wurde eine Veränderung um mindestens vier Punkte herangezogen [42]. Als Sensitivitätsanalysen wurden MCID-Schwellenwerte von drei und sechs zusätzlich im Dossier aufgenommen.

Operationalisierung der Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Erfassung der Lebensqualität anhand des FACIT-*Fatigue*:

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

- Mittelwertdifferenzen zur *Baseline*

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung sind Tabelle 4-52 aus Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Erfassung der Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30:

- *Clinically Meaningful Change*: Verbesserung/Verschlechterung ≥ zehn Punkte (Sensitivitätsanalysen: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 15 Punkte, Verbesserung/ Verschlechterung ≥ 20 Punkte). Veränderung des *allgemeinen Gesundheitszustandes*, der *physischen, sozialen und kognitiven Funktionsfähigkeit*, der *Rollenfunktion* und des *emotionalen Befindens* über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zur *Baseline*.
- Mittelwertdifferenzen zur *Baseline* für o. g. Funktionsskalen

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung sind Tabelle 4-57 aus Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Instrumente FACIT-*Fatigue* und EORTC-QLQ C30 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten [37].

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. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung sind Tabelle 4-63 aus Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Validierung

Die Endpunkte zu *Nebenwirkungen* wurden nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.03) und somit gemäß internationaler Standards erfasst und sind validiert.

Operationalisierung der Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Tabelle 4-8: Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Endpunkte	**PCYC-1115-CA**
Übersicht über UE	• jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE CTC-Grad 3+4 • jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
Detaildarstellung UE nach *Preferred Term*	• jegliches UE mit Häufigkeit ≥ 10 % • SUE mit Häufigkeit ≥ 2 % • UE, die zum Therapieabbruch führten mit Häufigkeit ≥ 1 %
UE von besonderem Interesse	• schwere Blutung • ZNS Blutung
CTC: *Common Terminology Criteria;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wurden für jede Behandlungsgruppe separat mittels *Preferred Term* Version 17.1 dargestellt. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung sind Tabelle 4-63 aus Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zu den Nebenwirkungen

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

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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).

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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.

In der dargestellten Studie PCYC-1115-CA wurden für den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In den primären Analysen der Studie PCYC-1115-CA wurde PFS als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder den Eintritt des Todes jeglicher Ursache von einem unabhängigen *Independent Review Committee* (IRC) erhoben. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob die Studienteilnehmer vor einem dokumentierten Ereignis eine nachfolgende antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei den Sensitivitätsanalysen wurden verschiedene Zensierungsalgorithmen in Bezug auf den Erhalt weiterer antineoplastischer Therapien sowie eine prüfarztbezogene Auswertung und eine unstratifizierte Auswertung durchgeführt. Die Unterschiede zwischen der primären Analyse und Sensitivitätsanalyse sind in der folgenden Tabelle 4-9 dargestellt.

Für die für den zweiten Datenschnitt dargestellten OS-Ergebnisse wurden verschiedene Korrekturverfahren durchgeführt, um für den erlaubten Behandlungswechsel (*Cross-over*) zu adjustieren.Die folgenden Methodiken wurden durchgeführt: *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT) mit und ohne *Recensoring*, *Inverse-probability-of-censoring weighting* (IPCW) und *Iterative Parameter Estimation* (IPE). Eine detaillierte Beschreibung lässt sich dem angehängten Bericht entnehmen [3].

Tabelle 4-9: Sensitivitätsanalysen bei dem Endpunkt PFS

Szenario	Primäre Analyse	Sensitivitätsanalyse
Studie PCYC-1115-CA		
PFS		
Studienteilnehmer erhielten eine nachfolgende antineoplastische Therapie	Keine Zensierung	• Zensierung von Studienteilnehmern zum letzten Assessment ohne Ereignis
Beurteilung eines Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod)	Auswertung durch ein IRC	• Auswertung durch Prüfärzte
Beurteilung eines Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod)	Stratifizierte Auswertung durch ein IRC	• Nicht-stratifizierte Auswertung
PFS: *Progressionfree survival* (Progressionsfreies Überleben); IRC: *Independent Review Committee* Quelle: [43] Table 12		

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-1115-CA hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation untersucht. Für die „no go“-Population wurden analog zur Gesamtpopulation Subgruppenanalysen durchgeführt und in Modul 5 abgelegt [44].

Tabelle 4-10: Subgruppenanalysen der Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	**Studie PCYC-1115-CA**
Alter	< 70 Jahre
	≥ 70 Jahre
Geschlecht	männlich
	weiblich
Ethnizität	weiß
	andere
Geographische Region	USA
	andere
Histologischer Befund	CLL
	SLL
Rai-Stadium bei *Screening*	0-II
	III-IV
ECOG *Performance*-Status	0-1
	2
Tumormasse (*Bulky Disease*)	< 5 cm
	≥ 5 cm
	fehlend
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*	ja (> ULN)
	nein (≤ ULN)
Zytopenie[a] zur *Baseline*	ja
	nein

Subgruppe	Studie PCYC-1115-CA
del11q	ja
	nein
	fehlend
Serum β_2-Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L
	> 3,5 mg/L
begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors	ja
	nein
begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors	ja
	nein
Zugehörigkeit „no go“-Population[b]	ja
	nein

a: Ja = Thrombozyten ≤ 100.000/µl, Hämoglobin ≤ 11 g/dl oder ANC ≤ 1.500/µl.
b: „no go“-Population = Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min.

ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); CYP: Cytochrom P450; LDH: Laktat-Dehydrogenase; ULN: *Upper Limit of Normal* (oberer Wert des Normalbereichs)

Quelle: [43], Table 3

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür wurden abhängig vom Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt. Ein Niveau von $\alpha < 0{,}05$ des Interaktionsterms wurde entsprechend der IQWiG Methoden 4.2 [10] als *Beleg* und ein Niveau von $\alpha < 0{,}20$ als *Hinweis* auf einen effektmodifizierenden Effekt gewertet. Gab es in einer Subgruppe einen Beleg oder einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte, wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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 ist[11].

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 untersuchen[12].

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.*

---

[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 ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, 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.*

- *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.*

Für Ibrutinib und die der Teilpopulation 1 zugrunde gelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „FCR“ ist keine direkte Evidenz gegeben, so dass über eine Literaturrechereche nach geeigneten Studien gesucht worden, die einen indirekten Vergleich erlauben. Da keine geeigneten Studien identifiziert worden sind, kann auch kein indirekter Vergleich für diese Teilpopulation vorgenommen werden.

Auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation 2 „Chemo-Immuntherapie“ liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, deren Studienpopulation erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL aufweisen. Daher wurde für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [45] durchgeführt.

Da für die dritte Teilpopulation, für die als zweckmäßige Vergleichstherapie „BSC“ festgelegt worden ist, die Ergebnisse der direkt vergleichenden Zulassungsstudie PCYC-1115-CA herangezogen werden, wurde kein indirekter Vergleich angestrebt, da durch einen direkten Vergleich die höhere Evidenzlage gegeben ist.

<u>Indirekte Vergleiche der Studien</u>

Für die nachfolgend aufgelisteten Studien wurden indirektere Vergleiche nach Bucher durchgeführt, der nach dem IQWiG Methodenpapier eine valide Methodik darstellt:

- PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11
- PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Tabelle 4-11: Überblick über RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Therapiearme	
	Interventionsarm	**Kontrollarm; Brückenkomparator**
PCYC-1115/1116-CA	Ibrutinib	Chlorambucil
CLL11	Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil
CLL11	Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil
COMPLEMENT 1	Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil

Methodik des indirekten Vergleichs

Die gewählte Vorgehensweise in der Durchführung des indirekten Vergleiches entspricht den Anforderungen, die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG-Methodenpapiers für adjustierte indirekte Vergleiche beschrieben sind [10].

Die Wahl von Chlorambucil als Brückenkomparator ergibt sich aus der Studienlage zu Ibrutinib. So soll eine Einschätzung der relativen Effektivität von Ibrutinib gegenüber der zVT „Chemo-Immuntherapie“ ermöglicht werden. Der Brückenkomparator wurde sowohl in der bibliographischen Literaturrecherche, als auch in der Studienregistersuche berücksichtig, die, wie in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, durchgeführt wurden.

Bei einer systematischen Literaturrecherche (Datenstand: 09.05.2016) wurden die Studien CLL11 [46] und COMPLEMENT 1 [47] identifiziert, die über den Brückenkomparator Chlorambucil verfügten und aufgrund der untersuchten Studienpopulation, Studienarme und Endpunkte für einen indirekten Vergleich in Frage kamen. Detaillierte Gründe für den Ein- und Ausschluss von Studien sind Tabelle 4-6 sowie in Anhang 4-C und Anhang 4-D dargestellt.

Für den indirekten Vergleich dichotomer Endpunkte wurde das *Odds Ratio* (OR) sowie das 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Das OR wurde anhand der im Folgenden beschriebenen Formeln ermittelt:

$$OR = \frac{OR_{AC}}{OR_{AB}} = \exp(\log(OR_{AC}) - \log(OR_{AB}))$$

$$SE\ (\log(OR_{BC})) = \sqrt{SE(\log(OR_{AC}))^2 + SE(\log(OR_{AB}))^2}$$

$$95\ \%\ KI\ (OR_{BC}) = \exp(\log(OR_{BC}) \pm 1.96\ \times SE(\log(OR_{BC}))$$

Als Grundlage für diesen Vergleich dienten die folgenden Beziehungen der Effektmaße (1) und ihrer Standardfehler (2) [48, 49]:

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

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

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

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

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

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

Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Gesamteffektschätzer θ_{AB}, θ_{AC} und θ_{BC} (3) berechnen sich wie folgt:

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

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

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

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

Die Berechnungen wurden jeweils für die Gesamtpopulationen der Studien durchgeführt. Bei Vorliegen von Ergebnissen für Subgruppen erfolgten die Berechnungen auch für diese Subgruppen.

Die Bewertung der Studien erfolgte mit Hilfe des PICOS-Schemas (Population, Intervention, Komparator, Outcome, Studiendesign).

Die für den indirekten Vergleich zwischen Ibrutinib und der zVT „Chemo-Immuntherapie“ herangezogenen Endpunkte sind:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtansprechen (ORR)
- Nebenwirkungen

Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1115/1116-CA mit den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 war nicht möglich, da in keiner der genannten Studien beide Interventionen untersucht wurden. Deswegen wurde ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator vorgenommen. Bei dem dafür verwendeten Brückenkomparator handelt es sich um Chlorambucil.

Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Da kein direkter Vergleich vorlag, kann eine Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz nicht durchgeführt werden.

Code des Computerprogramms

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

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Als Sensitivitätsanalysen für die Studie CLL11 wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter (Teilnehmer ≥ 65 Jahre), 11q-Deletionsstatus, IgVH-Mutationsstatus und 17p-Deletionsstatus im Rahmen der Anpassung der Studienpopulation entsprechend der Patientencharakteristika der Studie PCYC-1115-CA in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 bis 4.3.2.1.3.3 dargestellt.

Für die Studie COMPLEMENT 1 wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter als Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 4.3.2.1.3.2 mit einbezogen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1)
– 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 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
PCYC-1115-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Chlorambucil
PCYC-1116-CA	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Chlorambucil
PCYC-1130-CA	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib + Obinutuzumab b) Chlorambucil + Obinutuzumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.05.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: 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-1130-CA	Studie ist laufend, keine Ergebnisse verfügbar. Zudem ist die in der Studie verwendte Intervention *Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab* für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht von der Zulassung abgedeckt.

4.3.1.1.2 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 4-12) 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 4-14: 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-1115-CA	clinicaltrials.gov: NCT01722487 [50] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-003967-23 [51] ICTRP: EudraCTR2012-003967-23 [52] PharmNet-Bund: EudraCTR2012-003967-23 [53]	ja	ja	abgeschlossen
PCYC-1116-CA[b]	clinicaltrials.gov: NCT01724346 [54] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-003968-44 [55] ICTRP: EudraCTR2012-003968-44 [56]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Die Studie PCYC-1116 ist keine randomisierte kontrollierte Studie. Da eine Ergebnisauswertung und -darstellung auf Basis der Randomisierung der RCT PCYC-1115 erfolgte, wird sie dennoch im Abschnitt 4.3.1 aufgeführt.
ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.05.2016

4.3.1.1.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

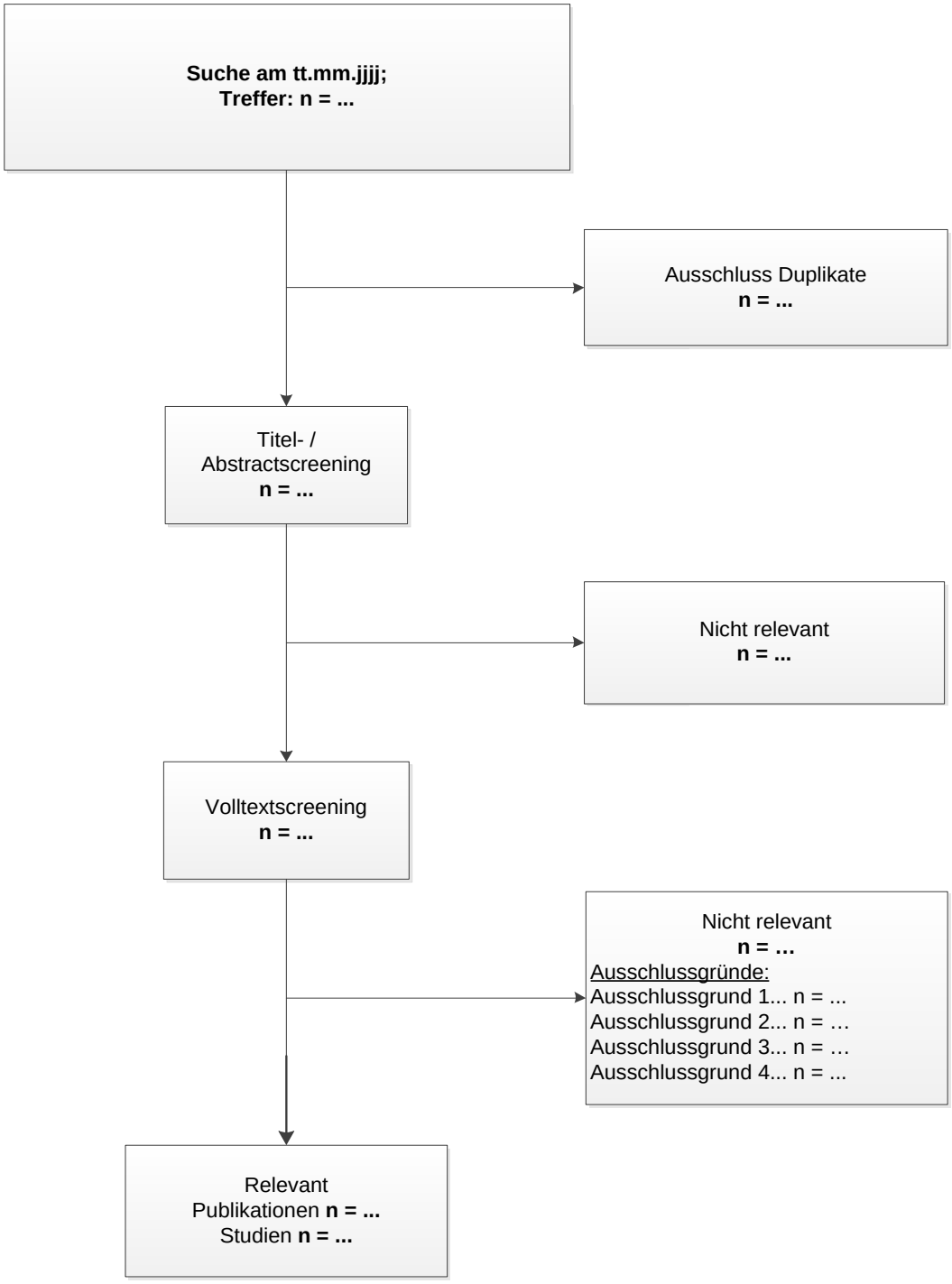


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

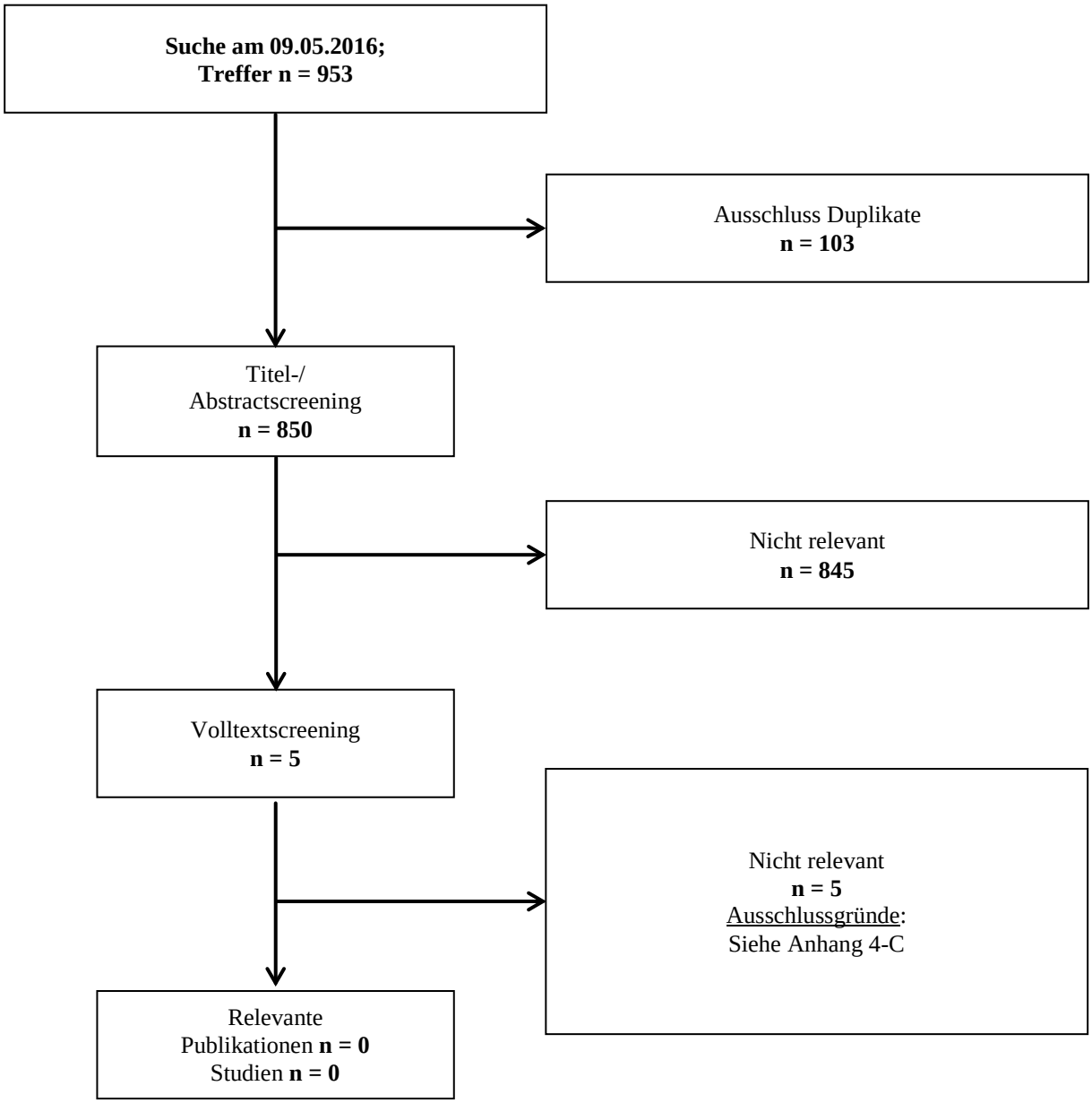


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population 1 und 2

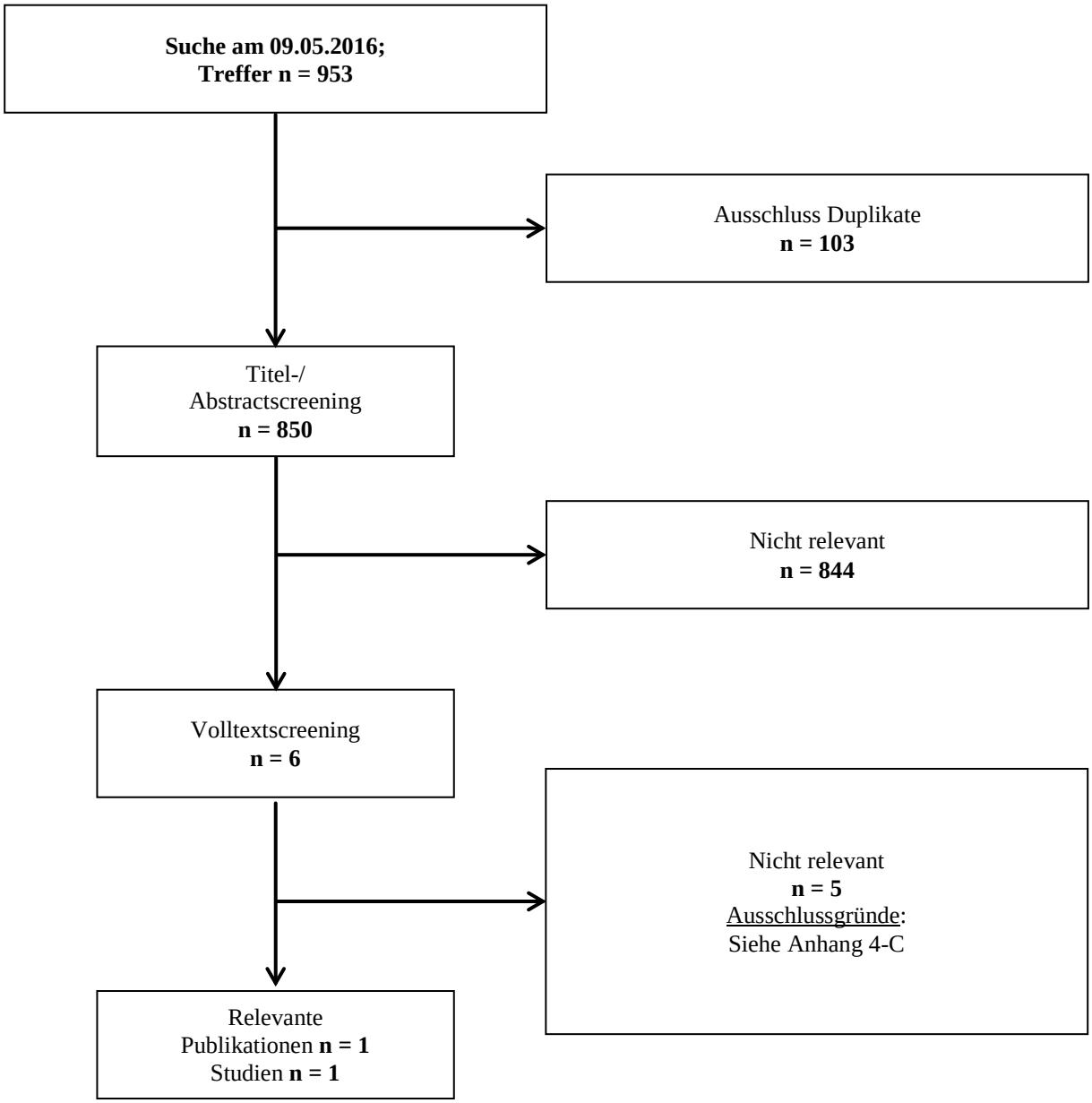


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population 3

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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.2) 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 4-15: 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)						
PCYC-1115-CA	ja	ja	nein	ja [43]	ja clinicaltrials.gov: NCT01722487 [50] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-003967-23 [51] ICTRP: EudraCTR2012-003967-23 [52] PharmNet-Bund: EudraCTR2012-003967-23 [53]	ja [57]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewert-enden Arznei-mittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publi-kation (ja/nein [Zitat])**
PCYC-1116-CA[d]	nein	ja	nein	nein	Clinicaltrials.gov: NCT01724346 [54] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-003968-44 [55]	nein

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-1116 ist keine randomisierte kontrollierte Studie. Da eine Ergebnisauswertung und -darstellung auf Basis der Randomisierung der RCT PCYC-1115 erfolgte, wird sie dennoch im Abschnitt 4.3.1 aufgeführt.
ICRTP: *International Clinical Trial Registry Platform*

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 Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PCYC-1115-CA	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multi-zentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 65 Jahre) mit CLL/SLL, die keine Vortherapie erhalten haben; ECOG PS 0-2. Studienteilnehmer zwischen 65 und 70 Jahren müssen mind. eine der folgenden Komorbiditäten aufweisen, die eine Erstlinienbe-handlung mit FCR ausschließen: • Kreatinin-*Clearance* < 70 mL/min • Thrombozyten-Anzahl < 100.000 µL oder Hämoglobin < 10 g/dL • klinisch ersichtliche Autoimmun-Zytopenie • ECOG PS von 1 oder 2.	Ibrutinib (n = 136) Chlorambucil (n = 133)	*Screening*-Phase, Behandlungsphase, *Follow-up*-Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten), schätzungsweise zwei bis drei Jahre	88 Studienzentren: USA (16), EU (42), 30 Zentren in sechs anderen Ländern (u. a. China, Kanada, Australien) 03/2013-05/2015 *Cut-off* der erhobenen Daten: 28.05.2015 Weiterer Datenschnitt: 29.02.2016	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Hämatologische Verbesserung, FACIT-Fatigue, Nebenwirkungen Explorative End-punkte: Krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PCYC-1116-CA[a]	Nicht randomisiert, offen, *Cross-over* Zuteilung, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III Erweiterungsstudie der PCYC-1115-CA-Studie	Randomisierung in der Ausgangsstudie PCYC-1115-CA Krankheitsprogression in der Studie PCYC-1115-CA oder Ende der Ausgangsstudie	Ausgangsstudie PCYC-1115-CA: Ibrutinib (n = 136) Chlorambucil (n = 133)	*Cross-over* und *Follow-up* der Studienteilnehmer aus der Studie PCYC-1115-CA Langzeit *Follow-up* der Teilnehmer aus der Studie PCYC-1115-CA	88 Studienzentren: USA (16), EU (42), 30 Zentren in sechs anderen Ländern (u. a. China, Kanada, Australien) 01/2013-02/2018 *Cut-off* der erhobenen Daten: 29.02.2016	Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Nebenwirkungen
a: Die Studie PCYC-1116 ist keine randomisierte kontrollierte Studie. Da eine Ergebnisauswertung und -darstellung auf Basis der Randomisierung der RCT PCYC-1115 erfolgte, wird sie dennoch im Abschnitt 4.3.1 aufgeführt.						

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

Studie	**Behandlungsarm A**	**Behandlungsarm B**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PCYC-1115-CA	Chlorambucil (p. o.) Tag 1 und 15 eines 28 Tage-Zyklus. Fortführung der Behandlung für mind. 3 und max. 12 Zyklen • Zyklus 1: 0,5 mg/kg • Zyklus 2: bei guter Verträglichkeit kann an Tag eins eines jeden Zyklus die Dosis um 0,1 mg/kg erhöht werden bis auf ein Maximum von 0,8 mg/kg	Ibrutinib (p. o.) 420 mg pro Tag (3 Kapseln à 140 mg)	*Screening*-Phase: ≤ 28 Tage vor Randomisierung *Follow-up*-Phase: • Nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression • Nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, *Lost to Follow-up*, Widerruf der Einwilligung oder Studienende • nach IRC-bestätigter Krankheitsprogression Transfer in Studie PCYC-1116-CA
PCYC-1116-CA[a]	Post-Chlorambucil-Therapie *Follow-up* aus der PCYC-1115-CA-Studie oder *Cross-over* der Studienteilnehmer aus Arm B der Studie PCYC-1115-CA, aufgrund von Krankheitsprogression.	Weiterführung der Therapie nach Beendigung der Studie PCYC-1115-CA oder *Cross-over* von Teilnehmern aus Arm A, aufgrund von Krankheitsprogression.	Behandlungsphase: Einschluss in die Studie aufgrund von IRC-bestätigter Krankheitsprogression in Vorgängerstudie PCYC-1115-CA oder Weiterführung der Erstlinientherapie nache Ende der Vorgängerstudie .*Follow-up*-Phase: • nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression, • nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, *Lost to Follow-up*, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
a: Die Studie PCYC-1116 ist keine randomisierte kontrollierte Studie. Da eine Ergebnisauswertung und -darstellung auf Basis der Randomisierung der RCT PCYC-1115 erfolgte, wird sie dennoch im Abschnitt 4.3.1 aufgeführt.			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**n**	**Alter (Jahre) Median (Spanne)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
Gesamtpopulation												
PCYC-1115-CA Chlor-ambucil	133	72,0 (65-90)	52/81 (39,1/60,9)	Asiatisch: 4 (3,0)	Median: 31	CLL: 126 (94,7)	Rai: 0: 2 (1,5) I: 28 (21,1) II: 41 (30,8)	0: 54 (40,6)	< 5 cm: 90 (67,7)	del11q 22.3 (ATM): ja: 25 (18,8)	ANC ≤ 1,5 x 10^9/L: 7 (5,3)	4,5 (0-11)
				Schwarz/ Afroameri-kanisch: 3 (2,3)	Spanne: 1-294	SLL: 7 (5,3)	III: 29 (21,8) IV: 33 (24,8)	1: 67 (50,4)	≥ 5 cm: 40 (30,1)	Nein: 96 (72,2)	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 55 (41,4)	
				Weiß: 125 (94,0)			Binet: A: 24 (18) B: 61 (45,9)	2: 12 (9,0)	Fehlend: 3 (2,3)	Nicht berichtet: 12 (9,0)	Thrombo-zytenzahl ≤ 100 x 10^9/L: 28 (21,1)	
				Hawaiianer oder andere pazifische Inseln: 1 (0,8)			C: 48 (36,1)				Mind. eins der o. g. Zytopenie-Merkmale: 73 (54,9)	
				Keine Antwort: 0 (0)								

Studie Gruppe	**n**	**Alter (Jahre) Median (Spanne)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
Gesamtpopulation												
PCYC-1115-CA Ibrutinib	136	73,0 (65-89)	48/88 (35,3/64,7)	Asiatisch: 9 (6,6) Schwarz/ Afroameri-kanisch: 5 (3,7) Weiß: 120 (88,2) Hawaiianer oder andere pazifische Inseln: 0 (0) Keine Antwort: 2 (1,5)	Median: 30,5 Spanne: 1-241	CLL: 123 (90,4) SLL: 13 (9,6)	Rai: 0: 3 (2,2) I: 32 (23,5) II: 41 (30,1) III: 28 (20,6) IV: 32 (23,5) Binet: A: 26 (19,1) B: 55 (40,4) C: 55 (40,4)	0: 60 (44,1) 1: 65 (47,8) 2: 11 (8,1)	< 5 cm: 80 (58,8) ≥ 5 cm: 54 (39,7) Fehlend: 2 (1,5)	del11q 22.3 (ATM): ja: 29 (21,3) Nein: 101 (74,3) Nicht berichtet: 6 (4,4)	ANC ≤ 1,5 x 10^9/L: 10 (7,4) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 51 (37,5) Thrombo-zytenzahl ≤ 100 x 10^9/L: 35 (25,7) Mind. eins der o. g. Zytopenie-Merkmale: 72 (52,9)	5,0 (0-14)

Studie **Gruppe**	**n**	**Alter (Jahre)** **Median (Spanne)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Ethnizität** **n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
„no go“-Population												
PCYC-1115-CA Chlor-ambucil	41	80 (75-90)	19/22 (46,3/53,7)	Weiß: 38 (92,7) Andere: 3 (7,3)	Median: k. A. Spanne: k. A.	CLL: 39 (95,1) SLL: 2 (4,9)	Rai: 0-II: 19 (46,3) III-IV: 22 (53,7)	0-1: 36 (87,8) 2: 5 (12,2)	< 5 cm: 28 (68,3) ≥ 5 cm: 13 (31,7)	del11q: Ja: 12 (29,3) Nein: 27 (65,9) Nicht berichtet: 2 (4,9)	Zytopenie: Nein: 11 (26,8) Ja: 30 (73,2) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: k. A. Thrombo-zytenzahl ≤ 100 x 10^9/L: k. A. Mind. eins der o. g. Zytopenie-Merkmale: k. A.	k. A.

Studie **Gruppe**	**n**	**Alter (Jahre)** **Median (Spanne)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
„no go“-Population												
PCYC-1115-CA Ibrutinib	40	80 (75-89)	14/26 (35,0/65,0)	Weiß: 39 (97,5) Andere: 1 (2,5)	Median: k. A. Spanne: k. A.	CLL: 33 (82,5) SLL: 7 (17,5)	Rai: 0:-II: 21 (52,5) III-IV: 19 (47,5)	0-1: 34 (85,0) 2: 6 (15,0)	< 5 cm: 26 (65,0) ≥ 5 cm: 14 (35,0)	del11q: Ja: 13 (32,5) Nein: 25 (62,5) Nicht berichtet: 2 (5,0)	Zytopenie: Nein: 20 (50,0) Ja: 20 (50,0) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: k. A. Thrombo-zytenzahl ≤ 100 x 10^9/L: k. A. Mind. eins der o. g. Zytopenie-Merkmale: k. A.	k. A.

ANC: *Absolute Neutrophil Count* (Anzahl neutrophiler Granulozyten); ATM: *Ataxia telangiectasia mutated*-Gen; CIRS Score:*Cumulative Illness Rating Scale*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe

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.

Studie PCYC-1115-CA

Studiendesign: Bei der Studie PCYC-1115-CA handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, bei der weder Studienteilnehmer noch die Prüfärzte verblindet waren. Mitglieder des *Independent Review Committee* (IRC) leiteten die Erhebung für Progression und Ansprechen zentral und waren bezüglich der Studienbehandlung und der Daten zu der Anzahl der absoluten neutrophilen Granulozyten verblindet.

Das Randomisierungsschema wurde in das *Interactive Response Technology* (IRT)/*Interactive Web Response* (IWRS)-System implementiert. Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme erfolgte in einem 1:1 Verhältnis innerhalb eines jeden Randomisierungsstratums und wurde nach ECOG *Performance Status* (0-1 vs. 2) und Rai-Stadium (Stadium ≤ II vs. Stadium III-IV) laut IWRS-Angaben stratifiziert. Die beiden Therapiearme waren bezüglich der *Baseline*-Charakteristika im Allgemeinen gut ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag. Es wurden insgesamt 269 Studienteilnehmer randomisiert, von denen 136 Teilnehmer im Ibrutinib-Arm und 133 Teilnehmer im Chlorambucil-Arm waren.

Studienpopulation: Es wurden erwachsene Studienteilnehmer über 65 Jahre mit einer unbehandelten CLL oder SLL eingeschlossen. Studienteilnehmer zwischen 65 und 70 Jahren mussten mindestens eine der folgenden Komorbiditäten aufweisen, die eine Erstlinien-Chemo-Immuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ausschließen:

- Kreatinin-*Clearance* < 70 ml/min
- Thrombozyten Anzahl < 100.000 µL oder Hämoglobin < 10 g/dL
- Klinisch ersichtliche Autoimmun-Zytopenie (autoimmune hämolytische Anämie oder immune Thrombozytopenie)
- *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance* Status von 1 oder 2.

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

Vergleichstherapie: Chlorambucil wurde oral an Tag eins und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Im ersten Zyklus wurde mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht gestartet. Bei einer guten Verträglichkeit konnte die Dosis ab dem zweiten Zyklus an Tag eins sukzessive um 0,1 mg/kg bis auf maximal 0,8 mg/kg für jeden Zyklus gesteigert werden. Die gesamte Dosis Chlorambucil konnte zu einem einzigen Zeitpunkt eingenommen werden oder die Tabletten konnten in zwei oder drei Teile geteilt werden und über einen Zeitraum von acht Stunden innerhalb eines Tages eingenommen werden. Die Behandlung konnte bis zu zwölf Zyklen fortgeführt werden, sofern keine Progression oder inakzeptable Toxizität eintrat.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt. Chlorambucil wurde bis zu einem Maximum von zwölf Zyklen verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftraten.

Als Voraussetzung zum Abschluss der Studie mussten sämtliche Studienteilnehmer die Möglichkeit haben, mindestens zwölf Monate mit der Studienmedikation therapiert zu werden und/ oder unter *Follow-up*-Beobachtung zu stehen. Die Datenbank wurde geschlossen, nachdem entweder mindestens 81 Fälle von IRC-bestätigter Krankheitsprogression oder Tod aufgetreten waren oder ein Zeitraum von 15 Monaten seit der Randomisierung des letzten Studienteilnehmers vergangen war.

Nach Abschluss der Studie PCYC-1115-CA hatten die Studienteilnehmer die Möglichkeit, in die Studie PCYC-1116-CA eingeschlossen zu werden. In dieser Studie hatten Teilnehmer des Chlorambucil-Arms (PCYC-1115-CA) nach Krankheitsprogression die Möglichkeit, eine Zweitlinientherapie mit Ibrutinib zu erhalten, eine andere antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes zu erhalten oder keine weitere Therapie in Anspruch zu nehmen. Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (PCYC-1115-CA) hatten die Möglichkeit, Ibrutinib weiter zu erhalten, falls keine Krankheitsprogression im Verlauf der Studie PCYC-1115-CA eingetreten war. Im Falle einer IRC-bestätigten Krankheitsprogression konnten Teilnehmer des Ibrutinib-Arms eine Zweitlinientherapie mit Chlorambucil oder eine andere antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes oder keine weitere Therapie erhalten.

Die Studienteilnehmer wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war *(Lost to Follow-up* oder Widerruf des *Informed Consent*).

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten der Studie PCYC-1115-CA, die bis zum 28.05.2015 erhoben wurden. Für diesen präspezifierten Auswertungszeitpunkt betrug die mediane Nachbeochachtungszeit 18,4 Monate. Ein weiterer Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde nach Anforderung durch die amerikanische Food- and Drug (FDA) Behörde am 29.02.2016 vorgenommen. Die mediane *Follow-up* Phase lag hier bei 28 Monaten. Eine Übersicht über die medianen Behandlungs- und Beobachtungszeiten, sowie zum *Cross-over* in den Studien PCYC-1115/1116-CA sind in Tabelle 4-19 bis Tabelle 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-19: Analysezeitpunkte PCYC-1115/1116-CA

Analysezeitpunkte	
ITT-Population	
Medianes *Follow-up* zum ersten Datenschnitt	18,4 Monate
Medianes *Follow-up* zum zweiten Datenschnitt	28,1 Monate

Tabelle 4-20: Expositionszeit PCYC-1115/1116-CA

Expositionszeit	
Safety-Population	
Ibrutinib	17,4 Monate
Chlorambucil	7,1 Monate

Tabelle 4-21: *Cross-over* PCYC-1115/1116-CA

Cross-over	**Anzahl Teilnehmer n (%)**	**Medianes *Follow-up* nach *Cross-over***	**Spanne**
ITT-Population			
Erster Datenschnitt	33 (25)	9,5 Monate	0,8 – 16,7 Monate
Zweiter Datenschnitt	54 (41)	12,5 Monate	0,03 – 26,4 Monate

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das IRC-erhobeneprogressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen (durch das IRC erhoben), die Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie die hämatologische Verbesserung. Die Lebensqualität wurde bei den sekundären Endpunkten mittels des FACIT-Fatigue Fragebogens erhoben. Bei den explorativen Endpunkten dienten die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L der Erhebung der Veränderung der Lebensqualität. Ein weiterer explorativer Endpunkt war die Erhebung krankheitsbezogener Symptome.

Studie PCYC-1116-CA

Studiendesign: Bei der Studie PCYC-1116-CA handelt es sich um eine Erweiterungsstudie der Studie PCYC-1115-CA. Auch die Studie PCYC-1116-CA war multizentrisch und wurde im offenen Design durchgeführt, bei der weder Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte verblindet waren. Studienteilnehmer der Studie PCYC-1115-CA konnten bei IRC-erhobener Krankheitsprogression oder Beendigung der Studie PCYC-1115-CA in die Studie PCYC-1116-CA eingeschlossen werden. Nach Krankheitsprogression wurden die Studienteilnehmer nach Ermessen des Prüfarztes behandelt. Die Therapie konnte entweder aus einer Zweitlinien-Ibrutinib-Therapie für Teilnehmer aus dem Chlorambucil-Arm der Studie PCYC-1115-CA, einer Zweitlinien-Chlorambucil-Therapie für Teilnehmer aus dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA, oder einer anderen antineoplastischen Therapie bestehen.

Es wurden insgesamt 133 Studienteilnehmer in den Chlorambucil-Arm der Studie PCYC-1115-CA randomisiert, von denen 54 Teilnehmer in den Ibrutinib-Arm wechselten (mediane *Follow-up*-Zeit: 28-Monate) und somit in die Studie PCYC-1116-CA eingeschlossen wurden.

Die Studie diente der Erhebung von Langzeit-Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in älteren, unbehandelten CLL-Patienten, weshalb die Analyse der Daten auf Basis der ITT-Population der Studie PCYC-1115-CA erfolgte.

Studienpopulation: Die Studie PCYC-1116-CA ist eine Erweiterungsstudie der Studie PCYC-1115-CA. Die Eigenschaften der Studienpopulation ist demnach aus der oben beschrieben PCYC-1115-CA-Studie zu entnehmen.

Intervention: Die Intervention der Erweiterungstudie PCYC-1116-CA erfolgte in Abhängigkeit von der Randomisierung der Teilnehmer in die Studie PCYC-1115-CA und dem Progressionsstatus des jeweiligen Teilnehmers zum Zeitpunkt des Studienwechsels. Die Zweitlinientherapie erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes.

Tabelle 4-22: Studienarme der Studie PCYC-1116-CA

Status zum Zeitpunkt des Wechsels aus PCYC-1115-CA		**Nach Wechsel in Erweiterungsstudie PCYC-1116-CA**
Studienarm A oder B • IRC-bestätigte Progression	→	• Keine Therapie • Zweitlinientherapie mit Ibrutinib (nur Arm A) • Zweitlinientherapie ohne Ibrutinib
Studienarm A (Chlorambucil) • Vollendung von 12 Zyklen der Therapie mit Chlorambucil ohne Progression • Nicht progressions-bedingter Therapie-abbruch ohne Progression zum Zeitpunkt des Studienendes	→	• Keine Therapie • Zweitlinientherapie mit Ibrutinib • Zweitlinientherapie ohne Ibrutinib
Studienarm B (Ibrutinib) • Andauernde Therapie mit Ibrutinib ohne Progression zum Zeitpunkt des Studienendes • Nicht progressions-bedingter Therapie-abbruch ohne Progression zum Zeitpunkt des Studienendes	→	• Keine Therapie • Zweitlinientherapie ohne Ibrutinib • Weiterführende Therapie mit Ibrutinib

Dauer der Studie: Die geplante Studiendauer beträgt fünf Jahre von der Randomisierung des ersten Teilnehmers in der Vorgängerstudie PCYC-1115-CA an. Studienbeginn war im Januar 2013.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten der Studie PCYC-1116-CA, die bis zum 29.02.2016 erhoben wurden.

Endpunkte: Die Endpunkte der Studie PCYC-1116-CA waren *Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen* und *Nebenwirkungen.* Des Weiteren sollte die Weiterbehandlung der Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden und bei Studienende der PCYC-1115-CA keine Krankheitsprogression aufwiesen, ermöglicht werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren der USA, der EU und u. a. Kanada, China und Australien durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2).

Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-23: 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			
PCYC-1115-CA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
PCYC-1116-CA[a]	nein[a]	nein[a]	nein	nein	ja	ja	niedrig[a]

a: Die Studie PCYC-1116 ist keine randomisierte kontrollierte Studie. Da eine Ergebnisauswertung und -darstellung auf Basis der Randomisierung der RCT PCYC-1115 erfolgte, wird sie dennoch im Abschnitt 4.3.1 aufgeführt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1115-CA

Bei der Studie PCYC-1115-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response* (IWR)-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1115-CA ist somit als *niedrig* anzusehen.

PCYC-1116-CA

Bei der Studie PCYC-1116-CA handelt es sich um eine Erweiterungsstudie der Studie PCYC-1115-CA. Da die Zuteilung zu den Therapiearmen auf Grundlage der Intervention in der Vorgängerstudie stattfand, war eine Randomisierung in dieser Studie nicht gegeben. Da die Auswertung der Daten gemeinsam mit der Studie PCYC-1115-CA erfolgte, wird diese Studie dennoch an an dieser Stelle aufgeführt.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Da die Studie PCYC-1116-CA zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht abgeschlossen war, ist eine vollständige Darstellung des Patientenflusses nicht möglich.

Die Analyse zu den Endpunkten erfolgte auf Grundlage der Randomisierung in der Vorgängerstudie PCYC-1115-CA, so dass die fehlende Randomisierung in der Studie keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial darstellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1116-CA ist somit als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**						**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**		**Nebenwirkungen**
		Progressionsfreies Überleben	**Gesamtansprechen**	**Hämatologische Verbesserung**	**Krankheitsbezogene Symptome**	**EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**	**EQ-5D-5L**	**FACIT-Fatigue**	**EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen**	
PCYC-1115-CA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PCYC-1116-CA	ja	ja[a]	ja[a]	ja[a]	ja[a]	nein	nein	nein	nein	ja[a]

a: Da die Studie PCYC-1116-CA laufend ist, liegen zum derzeitigen Stand lediglich Daten zum Endpunkt Mortalität als Zwischenauswertung vor.

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115-CA	Gesamtüberleben: Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war. *Lost to Follow-up*-Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.
PCYC-1116-CA	Gesamtüberleben: Siehe Studie PCYC-1115-CA

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PCYC-1116-CA[a]	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

a: Die Studie PCYC-1116 ist keine randomisierte kontrollierte Studie. Da eine Ergebnisauswertung und -darstellung auf Basis der Randomisierung der RCT PCYC-1115 erfolgte, wird sie dennoch im Abschnitt 4.3.1 aufgeführt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wechselten bis zum zweiten Datenschnitt 54 Studienteilnehmer aus dem Chlorambucil- in den Ibrutinib-Arm. Bei einer Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip kann es daher zu einer Überschätzung des Therapieeffekts im Kontrollarm kommen. Aufgrund des *Cross-over*-Designs ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als *hoch* anzusehen. Da sich eine Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib auswirkt, kann bei einem Ergebnis zugunsten von Ibrutinib für diesen Endpunkt trotzdem von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

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

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

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert
Gesamtpopulation				
Hauptanalyse[a], 18 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA	Ibrutinib	136	n. e.	0,16 (0,048; 0,56); 0,0010
	Chlorambucil	133	n. e.	
Sensitivitätsanalyse[b]**,** 18 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA	Ibrutinib	136	n. e.	0,16 (0,048; 0,56); 0,0017
	Chlorambucil	133	n. e.	
Hauptanalyse[c], 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	136	n. e.	0,44 (0,21; 0,92); 0,024
	Chlorambucil	133	n. e.	
Zensierung bei *Cross-over*[c], 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	136	n. e.	0,33 (0,15; 0,71); 0,0031
	Chlorambucil	133	n. e.	

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert
***Cross-over*-Korrektur RPSFT**, 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	136	n. b.	0,3 (0,14; 0,66); n. b.
	Chlorambucil	133	n. b.	
Cross-over*-Korrektur RPSFT ohne *Recensoring[d], 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	136	n. b.	0,30 (0,12; 0,72); 0,0070
	Chlorambucil	133	n. b.	
Cross-over*-Korrektur RPSFT mit *Recensoring[d], 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	136	n. b.	0,17 (0,048; 0,62); 0,0070
	Chlorambucil	133	n. b.	
Cross-over*-Korrektur IPE ohne *Recensoring[e], 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	136	n. b.	0,30 (0,13; 0,72); 0,0070
	Chlorambucil	133	n. b.	
IPCW[f], 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	136	n. b.	0,307 (0,149; 0,631); 0,0013
	Chlorambucil	133	n. b.	
„no go"-Population				
Hauptanalyse[g], 18 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA	Ibrutinib	40	n. e.	0,13 (0,016; 1,056); 0,024
	Chlorambucil	41	n. e.	
Sensitivitätsanalyse[b]**,** 18 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA	Ibrutinib	40	n. e.	0,13 (0,016; 1,056); 0,025
	Chlorambucil	41	n. e.	
Hauptanalyse[g], 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	40	n. e.	0,50 (0,15; 1,71); 0,26
	Chlorambucil	41	n. e.	
Sensitivitätsanalyse[b], 28 Monate medianes *Follow-up*				
PCYC-1115-CA/1116-CA	Ibrutinib	40	n. e.	0,501 (0,15; 1,71); 0,17
	Chlorambucil	41	n. e.	

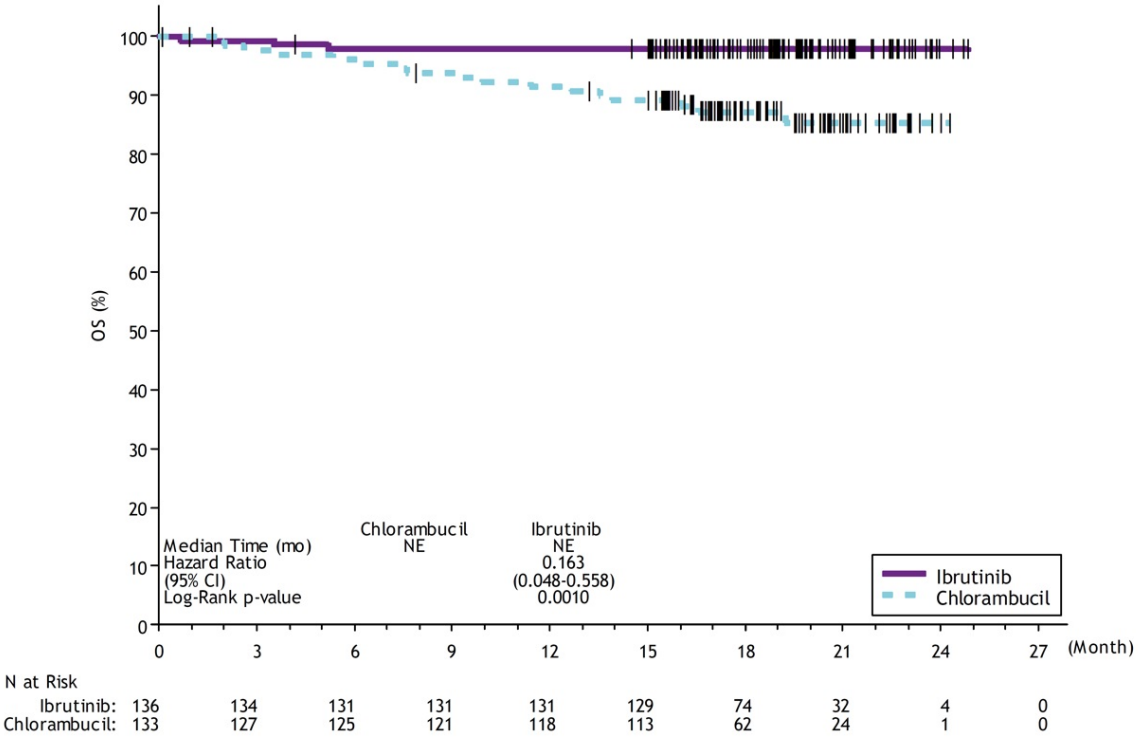
Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert

a: Hazard Ratio basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressions Modell mit Therapie als einziger Kovariablen. Der p-Wert basierend auf einem nicht stratifizierten Log Rank-Test.
b: p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Wilcoxon-Test.
c: Analyse basierend auf einem stratifizierten Log Rank-Test mit ECOG Status und Rai Stadium als Stratifizierungsfaktor
d:.Rai Status, Lactat-Dehydrogenase (LDH) Konzentration und Histologie (CLL vs. SLL) als Kovariablen im Cox Regressionsmodell
e: Für die Überlebenszeiten wird eine Exponentialverteilung angenommen. Rai Status, Lactat-Dehydrogenase (LDH) Konzentration und Histologie (CLL vs. SLL) als Kovariablen im Cox Regressionsmodell
f: Zeitintervall 28 Tage, Zeitperioden werden mithilfe von 3 Spline-Variablen modelliert. Als Kovariablen werden Rai Status, Lactat-Dehydrogenase (LDH) Konzentration und Histologie (CLL vs. SLL) berücksichtigt
g: Hazard Ratio basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressions Modell mit Therapie als einziger Kovariablen. Der p-Wert basierend auf einem nicht stratifizierten Log Rank-Test

HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; n. e.: Nicht erreicht; n.b.: nicht berichtet; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben)

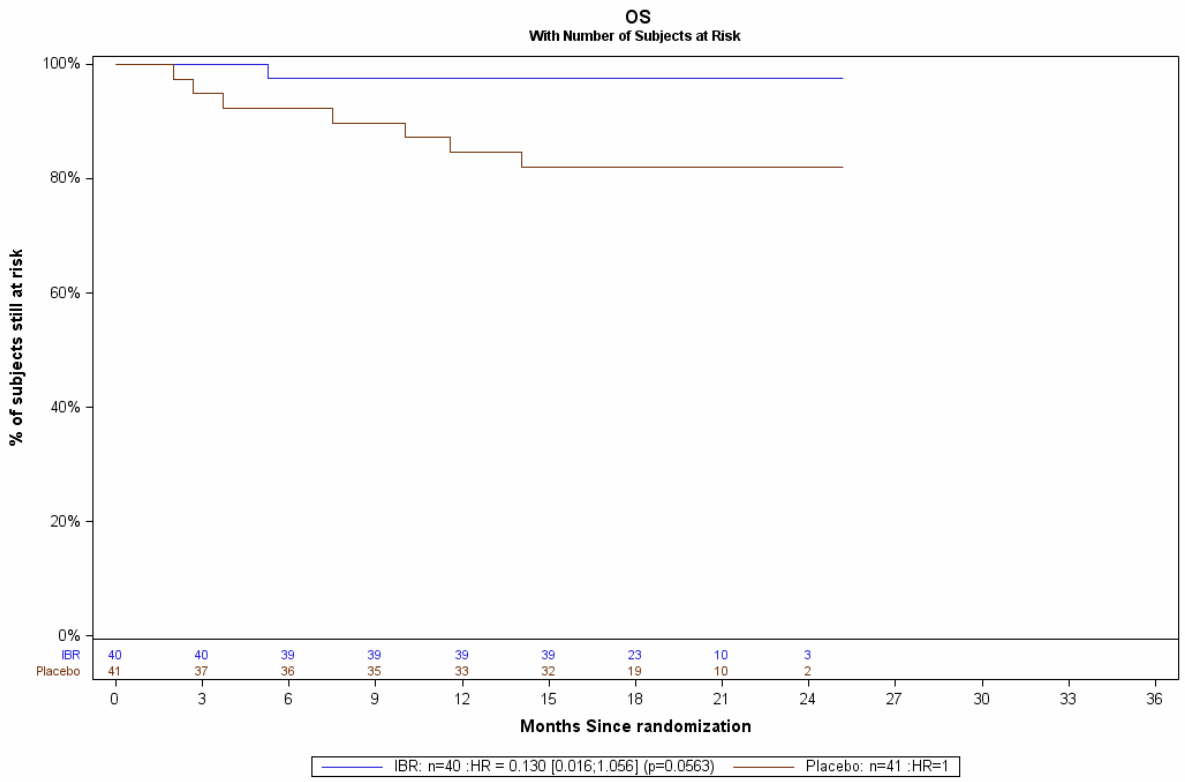
HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; n. e.: Nicht erreicht; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben)

Quelle: [58] Attachment 2, Table 14.2.3.1 [3, 44, 59]



Quelle: [43] Attachment 2-Figure 14.2.3.1

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*).



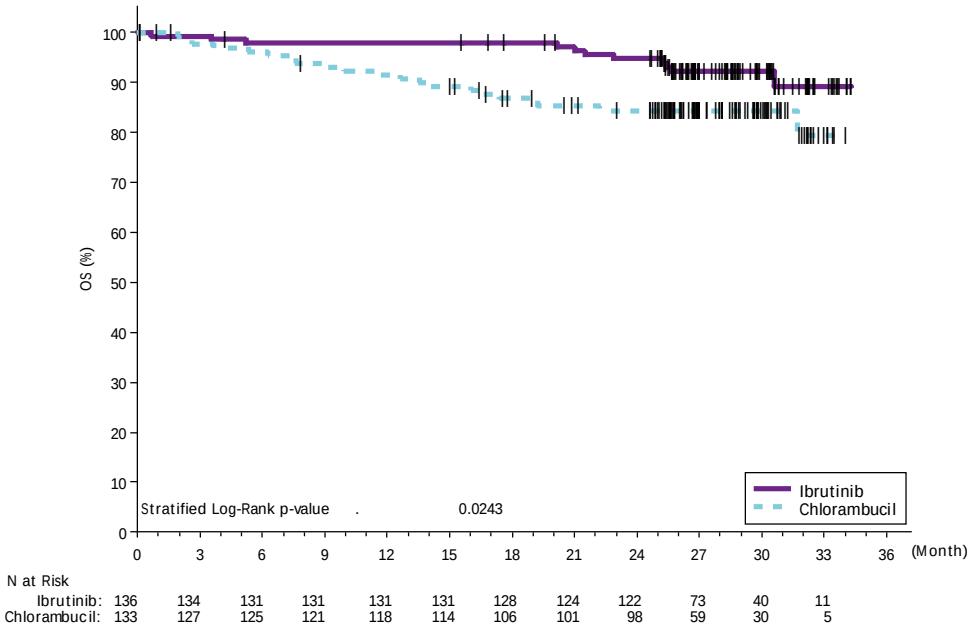
Quelle: [44]

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben („no go“-Population, 18 Monate *Follow-up*).

Anhand von Subgruppenanalysen wurde festgestellt, dass für den Endpunkt *Gesamtüberleben* kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population (Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min) vorlag (Tabelle 4-70). Für diesen Endpunkt werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet.

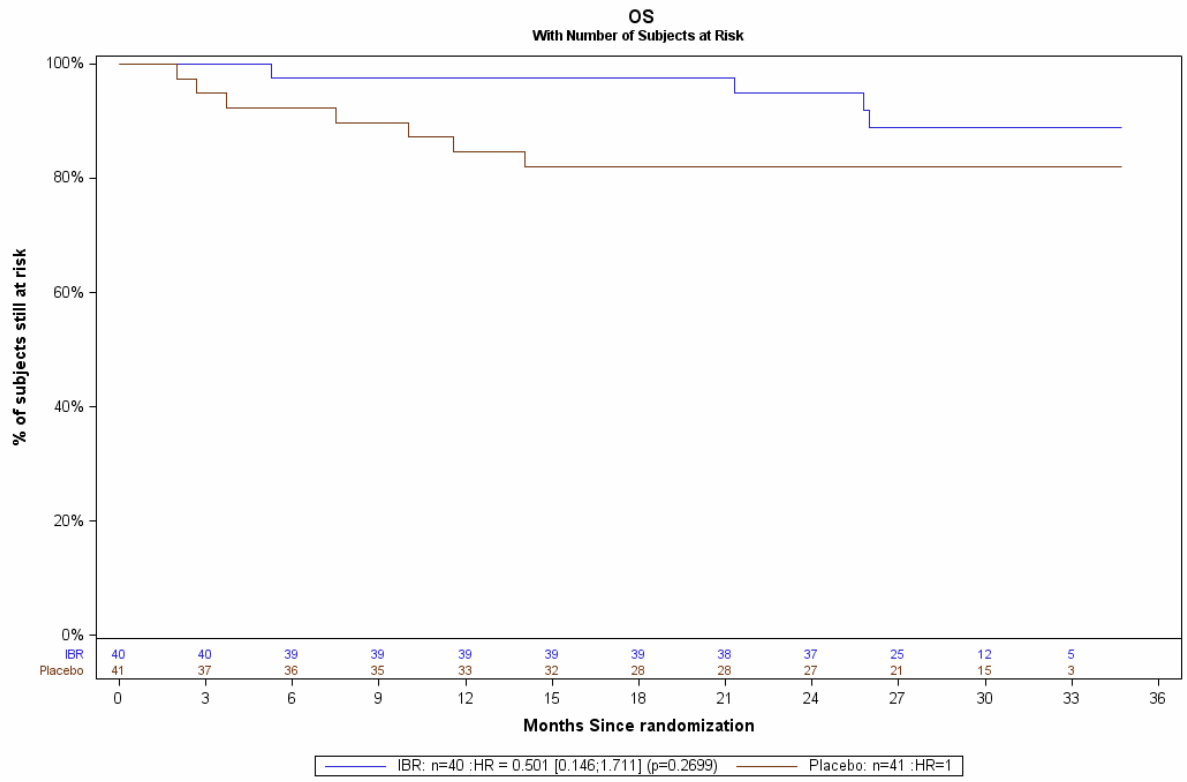
Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation gezeigt. In beiden Therapiearmen wurde zum Zeitpunkt der ersten Analyse nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 18 Monaten das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Chlorambucil mit einer Verringerung des Sterberisikos um 83,7 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,16 (0,048 - 0,56); p < 0,001 (nicht stratifizierter Log Rank-Test)]. Zu diesem Zeitpunkt waren 25 % der Studienteilnehmer (n = 33) aus dem Chlorambucil-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt, so dass eine verzerrender Effekt zuungsten von Ibrutinib besteht. Der oben angegebene Überlebensvorteil ist somit als Unterschätzung anzusehen.

Der statistisch signifikante Überlebensvorteil für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung bestätigte sich auch bei einer Sensitivitätsanalyse anhand eines nicht stratifizierten Wilcoxon-Tests mit einem p-Wert von 0,0017.



Quelle: [59] Figure 2

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation, 28 Monate *Follow-up*).



Quelle: [44]

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben („no go“-Population, 28 Monate *Follow-up*).

Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse des Gesamtüberlebens nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 28 Monaten zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %)-KI: 0,441 (0,21; 0,92); p = 0,024]. Zu diesem Zeitpunkt waren 54 Teilnehmer (41 %) des Chlorambucil-Arms in den Ibrutinib-Arm gewechselt, was einen potenziell verzerrenden Einfluss zu Ungunsten von Ibrutinib auf das Ergebnis des Gesamtüberlebens haben kann. Aus diesem Grund wurden verschiedene *Cross-over*-Korrekturen durchgeführt. Wurden Teilnehmer des Chlorambucil-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten zum Zeitpunkt des *Cross-over*s zensiert, wurde ein *Hazard Ratio* von 0,33 [95 %-KI: 0,15; 0,71; p = 0,0031] erreicht.

Eine RPSFT-Analyse ergab ein Hazard Ratio von 0,299 [95 %-KI: (0,14; 0,66)]. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine *Cross-over*-Korrektur durch eine RPSFT-Analyse ohne *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,296 (0,12; 0,72)], durch eine RPSFT-Analyse mit *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,173 (0,048; 0,62)], durch eine IPE-Analyse ohne *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,304 (0,13; 0,72); p = 0,0070] sowie durch eine IPCW-Analyse [HR (95 %-KI): 0,31 (0,15; 0,63); p = 0,0013] [3]. Die über die Analysen hinweg konsistenten Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie mit Ibrutinib mit einer Verringerung des Sterberisikos um bis zu 70 % verbunden ist.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung

PCYC-1115-CA	Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein *Independent Review Committee* (IRC) bzw. durch den Prüfarzt; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [25], mit der Modifikation, dass behandlungsbedingte Lymphozytose nicht als Krankheitsprogression erachtet wurde [60]:
	Mind. eines der folgenden Kriterien:
	• Neu aufgetretene Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie
	• ≥ 50 % Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder ≥ 50 % Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten
	• ≥ 50 % Vergrößerung der Leber oder der Milz
	• ≥ 50 % Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und ≥ 5 x 10^9/L)
	• Neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist):
	  o Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder
	  o Rückgang der Thrombozytenzahl ≥ 50 % oder unter 100 x 10^9/L
	• Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richter-Syndrom)

Hb: Hämoglobin; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* Quelle: [43, 58]	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

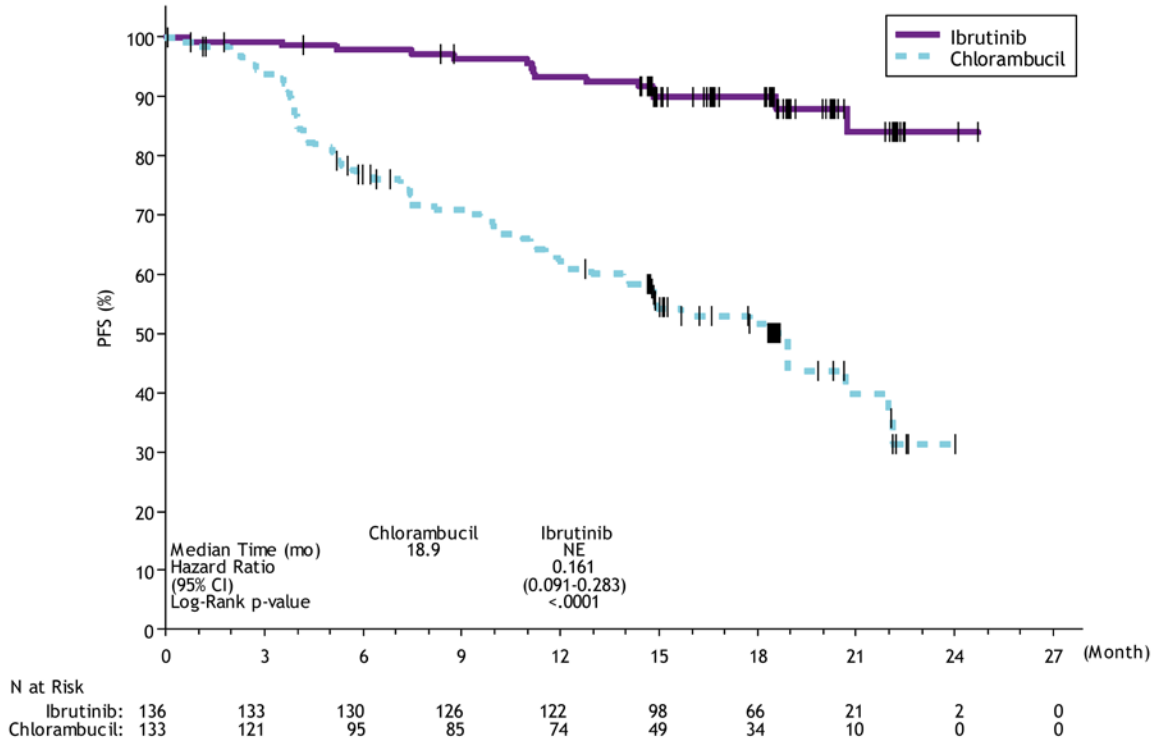
Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee (*Indepedent Review Comittee*, IRC) übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das IRC anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		**Arm**	**Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)**	**PFS (Monate, Median)[a]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[b]**
Gesamtpopulation					
Hauptanalyse					
PCYC-1115-CA		Ibrutinib	136	n. e.	0,16 (0,091; 0,28); < 0,0001
		Chlorambucil	133	18,9	
Sensitivitätsanalysen[c]					
PCYC-1115-CA	1)	Ibrutinib	136	n e.	0,16 (0,090; 0,28); < 0,0001
		Chlorambucil	133	18,9	
	2)	Ibrutinib	136	n. e.	0,16 (0,091; 0,28); < 0,0001
		Chlorambucil	133	18,9	
	3)	Ibrutinib	136	n. e.	0,086 (0,043; 0,17); < 0,0001
		Chlorambucil	133	15,0	
„no go“-Population					
Hauptanalyse					
PCYC-1115-CA		Ibrutinib	40	n. e.	0,085 (0,025; 0,29); < 0,0001
		Chlorambucil	41	11,47	
Sensitivitätsanalysen[c]					
PCYC-1115-CA	1)	Ibrutinib	40	n. e.	0,105 (0,036; 0,305); < 0,0001
		Chlorambucil	41	11,47	

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, Median)[a]	HR (95 %-KI); p-Wert[b]
a: Schätzung durch Kaplan-Meier Methode b: Das Hazard Ratio basiert auf einem stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log Rank-Test. Startifizierungsfaktoren sind ECOG Status (0-1 vs.2) und Rai Stadium (I,II vs. III/IV) bei Baseline wie im IWRS dokumentiert. c: 1) IRC erhobenes PFS, nicht stratifizierter Log Rank-Test und nicht-stratifiziertes Cox Regressions-Modell; 2) Zensierung von Studienteilnehmern, die eine weitere antineoplastische Therapie erhalten haben, zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Krankheitsstatus ohne Nachweis einer progressiven Erkrankung vor Beginn der Folgetherapie; 3) Auswertung durch Prüfärzte, stratifizierter Log Rank-Test und Cox Regressions-Modell. HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PFS: *Progression-free Survival* (Progressionsfreies Überleben) Quelle: [43] Table Attachment 2-Table 14.2.1.1; Attachment 2-Table 14.2.1.3 und 14.2.1.4; [44]				



Quelle: [43] Attachment 2-Figure 14.2.1.1

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Chlorambucil.

Anhand von Subgruppenanalysen wurde festgestellt, dass für die Zugehörigkeit zur „no go“-Population (Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min) kein Hinweis auf eine Effektmodifikation des progressionsfreien Überlebens vorlag (Tabelle 4-70). Für diesen Endpunkt werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet.

Bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (IRC-erhoben) zeigte sich für die Gesamtpopulation eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber der Chlorambucil-Therapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 83,9 % reduziert und statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,16 (0,091; 0,28); p < 0,0001]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde dabei für die Ibrutinib-Population das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht, wohingegen unter den Chlorambucil-Studienteilnehmern ein medianes progressionsfreies Überleben von 18,9 Monaten beobachtet wurde.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse. Wurde das IRC-beurteilte progressionsfreie Überleben anhand einer nicht stratifizierten Analyse ausgewertet (nicht stratifizierter Log Rank-Test und nicht stratifiziertes Cox Regressions-Modell), war der Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie ebenfalls statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,159 (0,090; 0,279); p < 0,0001].

Wenn vor einer Krankheitsprogression oder Tod eine nachfolgende antineoplastische Therapie begonnen wurde, wurden diese Teilnehmer vor der Anwendung einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Krankheitsstadiums ohne progressive Erkrankung für die Analyse des progressionsfreien Überlebens zensiert. Die Ergebnisse der zensierten Analyse zeigen ein vermindertes Risiko von Krankheitsprogression oder Tod von 83,9 % für Studienteilnehmer die Ibrutinib erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,16 (0,091; 0,28); p < 0,0001].

Daten zum progressionsfreien Überleben wurde zusätzlich durch einen nicht verblindeten Prüfarzt erhoben. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse unterstreichen ebenfalls die Ergebnisse der Hauptanalyse [HR (95 %-KI): 0,086 (0,043; 0,17); p < 0,0001)].

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

Gesamtansprechen – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115-CA	Gesamtansprechrate (CR, CRi, nPR oder PR) gemäß *International Workshop on CLL* (IWCLL) 2008 [25] beurteilt durch ein *Independent Review Committee* bzw. durch den Prüfarzt gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [25]: **CR**: alle der folgenden Kriterien • Keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm) • Keine Hepatosplenomegalie • Keine konstitutionellen Symptome • Neutrophile Granulozyten ≥ 1500/µL • Thrombozyten ≥ 100.000/µL • Hb ≥ 11 g/dL • Absolute Anzahl Leukozyten ≤ 4.0 x 10^9/L **CRi**: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie **nPR:** Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie **PR**: • ≥ 50 % Rückgang der Lymphozytenzahl von *Baseline* oder ≤ 4.0 x 10^9/L und mind. eines der folgenden Kriterien • ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu sechs Lymphknoten; falls zur *Baseline* nur ein Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • Keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von *Baseline* oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • Neutrophile Granulozyten ≥ 1500/µL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Thrombozyten > 100.000/µL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Hb ≥ 11 g/dL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* **PR mit Lymphozytose:** • ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu sechs Lymphknoten; falls zur *Baseline* nur ein Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • Keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung von Leber oder Milz zur *Baseline* oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • Neutrophile Granulozyten ≥ 1500/µL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Thrombozyten > 100.000/µL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Hb ≥ 11 g/dL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline*

Studie	Operationalisierung
ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); CR: *Complete Response* (komplettes Ansprechen); Hb: Hämoglobin; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; nPR: *Nodular Partial Response* (nodulares partielles Ansprechen); PR: *Partial Response* (partielles Ansprechen); PRL: *Partial Response with Lymphocytosis* (partielles Ansprechen mit Lymphozytose) Quelle: [58]	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Ansprechen[a] n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert[b]	RD (95 %-KI); p-Wert
Gesamtpopulation						
Gesamtansprechrate (CR, CRi, nPR oder PR)						
PCYC-1115-CA	Ibrutinib	136	112 (82,4)	8,51 (4,81; 15,05) < 0,0001	2,32 (1,82; 2,95); < 0,0001	0,47 (0,37; 0,57) < 0,0001
	Chlorambucil	133	47 (35,3)			
Gesamtansprechrate mit PRL (CR, CRi, nPR, PR oder PRL)						
PCYC-1115-CA	Ibrutinib	136	117 (86)	11,30 (6,15; 20,76) < 0,0001	2,42 (1,91; 3,07); < 0,0001	0,51 (0,41; 0,61) < 0,0001
	Chlorambucil	133	47 (35,3)			
„no go“-Population						
Gesamtansprechrate (CR, CRi, nPR oder PR)						
PCYC-1115-CA	Ibrutinib	40	36 (90,0)	24,72 (6,21; 98,35); < 0,0001	3,15 (1,92; 5,17); < 0,0001	0,61 (0,44; 0,77); < 0,0001
	Chlorambucil	41	12 (29,3)			
Gesamtansprechrate mit PRL (CR, CRi, nPR, PR oder PRL)						
PCYC-1115-CA	Ibrutinib	40	37 (92,5)	38,08 (7,76; 186,79); < 0,0001	3,24 (1,98; 5,29); < 0,0001	0,63 (0,47; 0,79); < 0,0001
	Chlorambucil	41	12 (29,3)			

a: Erhebung durch ein verblindetes, unabhängiges Review-Komitee.
b: RR und p-Werte basieren auf stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel Chi^2-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren.

CR: *Complete Response* (komplettes Ansprechen); nPR: *Nodular Partial Response* (nodulares partielles Ansprechen); OR: *Odds Ratio*; PR: *Partial Response* (partielles Ansprechen); PRL: *Partial Response with Lymphocytosis* (partielles Ansprechen mit Lymphozytose); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Quelle: [43] Attachment 2, Table 14.2.2.1; [44]

Für die „no go“-Population (Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min) lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtansprechen vor (p = 0,077) (Tabelle 4-70). Für diesen Endpunkt werden daher neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation primär die Ergebnisse der „no go“-Population für die Bewertung des Zusatznutzens betrachtet.

Studienteilnehmer der „no go“-Population profitierten deutlicher als die Gesamtpopulation von einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer Chlorambucil-Therapie. Ein Gesamtansprechen wurde bei 90,0 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms und bei 29,3 % der Teilnehmer des Chlorambucil-Arms beobachtet [OR (95 %-KI): 24,72 (6,21; 98,35); p < 0,0001].

Bezogen auf den Endpunkt *Gesamtansprechen* zeigte sich für die Gesamtpopulation eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Chlorambucil. Die Gesamtansprechrate war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 47,1 % erhöht [82,4 % vs. 35,3 %, OR (95 %-KI): 8,51 (4,81; 15,05); p < 0,0001]. Bei Studienteilnehmern im Ibrutinib-Arm wurde zudem eine höhere Gesamtansprechrate inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose beobachtet [86 % gegenüber 35,3 %; OR (95 %-KI): 11,30 (6,15; 20,76); p < 0,0001].

Das Ansprechen wurde neben der Einschätzung durch das IRC zusätzlich durch Prüfärzte beurteilt. Die Beurteilung durch den Prüfarzt war konsistent mit der durch das IRC [Ibrutinib: 87,5 %; Chlorambucil: 35,3 %; OR (95 %-KI): 2,50 (1,97; 3,16); p-Wert < 0,0001] [43] (Anhang 2-Tabelle 14.2.2.2).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

Krankheitsbezogene Symptome – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von krankheitsbezogenen Symptomen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115-CA	Erhebung der krankheitsbezogenen Symptome durch den Prüfarzt zum *Screening*-Zeitpunkt und regelmäßig im Verlauf der Therapie anhand eines Case Report Forms (CRF). Die Klassifizierung erfolgte nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0. • Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome um mindestens ein Grad bei zwei aufeinanderfolgenden Erfassungen

Studie	Operationalisierung
	Übersicht über krankheitsbezogene Symptome: • Fatigue • Nachtschweiß • Fieber • Gewichtsverlust • abdominale Schmerzen/abdominales Unwohlsein aufgrund einer Splenomegalie • Anorexie Veränderung der Schwere der Symptome im Vergleich zur *Baseline*: • Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung um mind. 1 Grad post *Baseline* für Studienteilnehmer mit einem Schweregrad von mind. 1 zur *Baseline* für das jeweilige Symptom
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CRF: *Case Report Form*; NCI: *National Cancer Institute* Quelle: [43, 58]	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbezogene Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten der krankheitsbezogenen Symptome wurden in der Studie PCYC-1115-CA unverblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der ITT-Population (Ibrutinib-Arm: n = 136, Ofatumumab-Arm: n = 133). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Krankheitsbezogene Symptome* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 1 Grad im Vergleich zur *Baseline* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<tr><th rowspan="2">Arm</th><th rowspan="2">Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population[a])</th><th colspan="4">Verbesserung</th><th colspan="4">Verschlechterung</th></tr>
<tr><th>n (%)</th><th>OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]</th><th>Wochen, Median[c]</th><th>HR (95 %-KI); p-Wert[d]</th><th>n (%)</th><th>OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]</th><th>Wochen, Median[c]</th><th>HR (95 %-KI); p-Wert[d]</th></tr>
<tr><td colspan="10">Gesamtpopulation</td></tr>
<tr><td colspan="10">Fatigue</td></tr>
<tr><td>Ibrutinib</td><td>66</td><td>59 (89,4)</td><td rowspan="2">2,51
(0,94; 6,72);
0,067
1,16
(0,99; 1,36);
0,093
0,12
(-0,0056;
0,25);
0,061</td><td>4,4</td><td rowspan="2">1,29
(0,86; 1,95);
0,22</td><td>0 (0,0)</td><td rowspan="2">0,00
(0,00; n. b.)
0,96
n. b.
(n. b.; n. b.)
n. b.
-0,016
(-0,048;
0,016)
0,31</td><td>n. b.</td><td rowspan="2">0,00
(0,00; n. b.)
1,00</td></tr>
<tr><td>Chlorambucil</td><td>61</td><td>47 (77,0)</td><td>8,1</td><td>1 (1,6)</td><td>n. b.</td></tr>
<tr><td colspan="10">Gewichtsverlust</td></tr>
<tr><td>Ibrutinib</td><td>18</td><td>17 (94,4)</td><td rowspan="2">3,92
(0,37; 42,19)
0,26
1,16
(0,90; 1,51);
0,32
0,13
(-0,087; 0,35);
0,24</td><td>4,3</td><td rowspan="2">1,46
(0,63; 3,38);
0,38</td><td>0 (0,0)</td><td rowspan="2">n. b.</td><td>n. b.</td><td rowspan="2">n. b.</td></tr>
<tr><td>Chlorambucil</td><td>16</td><td>13 (81,3)</td><td>4,1</td><td>0 (0,0)</td><td>n. b.</td></tr>
</table>

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population[a])	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]
Anorexie									
Ibrutinib	11	10 (90,9)	4,29 (0,37; 50,19) 0,25 1,30 (0,83; 2,030); 0,31 0,21 (-0,12; 0,54); 0,22	4,1	1,48 (0,50; 4,36); 0,48	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	10	7 (70,0)		7,7		0 (0,0)		n. b.	
Nachtschweiß									
Ibrutinib	36	34 (94,4)	4,25 (0,84; 21,54); 0,081 1,18 (0,99; 1,41); 0,091 0,144 (-0,0003; 0,29); 0,051	4,1	1,64 (0,93; 2,90); 0,091	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	40	32 (80,0)		4,3		0 (0,0)		n. b.	

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population[a])	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]
Bauchschmerzen									
Ibrutinib	13	13 (100)	n. b. (0,000; n. b.) 0,95 1,30 (0,97; 1,75) 0,22 0,23 (0,0017; 0,46) 0,048	4,4	2,006 (0,77; 5,20) 0,15	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	13	10 (76,9)		8,3		0 (0,0)		n. b.	
Fieber									
Ibrutinib	6	5 (83,3)	n. b. (0,000; n. b.) 0,95 n. b. (n. b.; n. b.) n. b. 0,83 (0,54; 1,00) ≤0,0001	4,3	n. b. (0,000; n. b.) 1,00	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	1	0 (0,0)		n. e.		0 (0,0)		n. b.	

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population[a])	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]
„no go“-Population									
Fatigue									
Ibrutinib	20	18 (90,0)	5,54 (1,006; 30,48); 0,049	8,1	1,59 (0,76; 3,36); 0,22	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	21	13 (61,9)	1,45 (1,008; 2,096); 0,067	12,1		0 (0,0)		n. b.	
			0,28 (0,035; 0,53); 0,025						
Gewichtsverlust									
Ibrutinib	5	5 (100,0)	n. b. (0,00; n. b.) 0,96	4,3	1,67 (0,30; 9,49); 0,56	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	5	4 (80,0)	1,25 (0,81; 1,94); 1,00	12,1.		0 (0,0)		n. b.	
			0,20 (-0,16; 0,56); 0,26						

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population[a])	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]
Anorexie									
Ibrutinib	5	5 (100,0)	n. b. (0,000; n. b.) 0,94	4,1	7,62 (0,75; 77,12) 0,085	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	5	3 (60,0)	1,67 (0,82; 3,41) 0,44	12,4		0 (0,0)		n. b.	
			0,40 (-0,029; 0,83) 0,068						
Nachtschweiß									
Ibrutinib	10	10 (100,0)	n. b. (0,00; n. b.) 0,95	4,1	5,057 (1,30; 19,62); 0,019	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	11	7 (63,6)	1,57 (1,005; 2,46); 0,090	12,1		0 (0,0)		n. b.	
			0,36 (0,079; 0,65); 0,012						

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population[a])	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[b]	Wochen, Median[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[d]
Bauchschmerzen									
Ibrutinib	2	2 (100,0)	n. b. (0,00; n. b.) 0,96	8,1	5,12 (0,45; 58,24) 0,19	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	4	2 (50,0)	2,00 (0,75; 5,33) 0,47 0,50 (0,010; 0,99) 0,046	20,4		0 (0,0)		n. b.	
Fieber									
Ibrutinib	0	0 (0,0)	n. b.	n. e.	n. b.	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	1	0 (0,0)		n. e.		0 (0,0)		n. b.	

a: Population basiert auf Anzahl der Studienteilnehmer mit jeweiliger Symptomschwere CTC-Grad ≥ 1 zur *Baseline*
b: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi^2 Test
c: basierend auf Kaplan-Meier-Methode
d: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen
HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; .n b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; n. e.; nicht erreicht
Quelle: [43, 44]

Bei der Analyse der krankheitsbezogenen Symptome wurden diejenigen Studienteilnehmer berücksichtigt, welche zu Beginn einen Schweregrad von ≥ 1 für das jeweilige Symptom aufwiesen und die Häufigkeit sowie die Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens ein Grad dargestellt.

Anhand von Subgruppenanalysen wurde festgestellt, dass für die Zugehörigkeit zur „no go"-Population (Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Symptome *Nachtschweiß* und *Anorexie* vorlag (Tabelle 4-75). Für diese Symptome werden daher zusätzlich zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation die der „no go"-Population betrachtet.

Für die Symptome Fatigue, Gewichtsverlust, Anorexie, Nachtschweiß und Bauchschmerzen wurde im Ibrutinib-Arm für die Gesamtpopulation häufiger eine Verbesserung um mindestens ein Grad beobachtet, als im Chlorambucil-Arm. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Das Symptom Fieber war bei keinem Teilnehmer des Chlorambucil-Arms mit einem Schweregrad ≥ 1 zur *Baseline* festgestellt worden, so dass eine Verbesserung um ≥ 1 Grad im Studienverlauf nicht möglich war. Eine Verschlechterung um ≥ 1 Grad trat bei einem Studienteilnehmer des Chlorambucil-Arms für das Symptom *Fatigue* auf.

In der „no go"-Population war, wie für die Gesamtpopulation, im Ibrutinib-Arm häufiger als im Chlorambucil-Arm eine Verbesserung um mindestens ein Grad für die Symptome Fatigue, Gewichtsverlust, Anorexie, Nachtschweiß und Bauchschmerzen zu beobachten. Für das Symptom *Nachtschweiß* war die Zeit bis zur Verbesserung für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms signifikant kürzer als für Teilnehmer des Chlorambucil-Arms [HR (95 %-KI): 5,057 (1,30; 19,62); p = 0,019].

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115-CA	Erhebung beim ersten Prüfarztbesuch vor jeglicher Prozedur oder ärztlicher Behandlung, < 28 Tage vor Randomisierung, < 3 Tage vor Zyklus 1, Woche 4, Woche 8, ab Zyklus 3 alle 4 Wochen, ab Zyklus 13-25 alle 8 Wochen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit.* EORTC QLQ-C30 (Symptome): • 3 multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • 6 single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) • Bewertungsskala von 0 bis 100 *Minimal Clinically Important Differences* (MCID): • Zeit bis zum Anstieg/Verbesserung um ≥ 10, 15 oder 20 Punkte zu jedem post-Baseline Assessment *Mittelwertdifferenzen:* • MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion mit Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenz als Hedges' g
EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer;* MCID: *Minimal Clinically Important Differences* (minimale klinisch relevante Veränderung); MMRM: *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode Quelle: [58]	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur Lebensqualität somit nicht verblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 4-39 dargestellt.

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

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

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

Tabelle 4-39: Compliance für den EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus	**Studienarm**	***Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)**			***Compliance* ITT-Population[b] n (%)**		
		Erwartet	**Erhalten**	**Fehlend**	**Erwartet**	**Erhalten**	**Fehlend**
PCYC-1115-CA							
Gesamtpopulation							
Baseline	Ibrutinib	136	131 (96,3)	5 (3,7)	136	131 (96,3)	5 (3,7)
	Chlorambucil	133	127 (95,5)	6 (4,5)	133	127 (95,5)	6 (4,5)
2	Ibrutinib	132	120 (90,9)	12 (9,1)	135	120 (88,9)	15 (11,1)
	Chlorambucil	130	115 (88,5)	15 (11,5)	133	115 (86,5)	18 (13,5)
3	Ibrutinib	134	123 (91,8)	11 (8,2)	135	123 (91,1)	12 (8,9)
	Chlorambucil	127	112 (88,2)	15 (11,8)	131	112 (85,5)	19 (14,5)
4	Ibrutinib	130	124 (95,4)	6 (4,6)	135	124 (91,9)	11 (8,1)
	Chlorambucil	124	114 (91,9)	10 (8,1)	130	114 (87,7)	16 (12,3)
5	Ibrutinib	128	118 (92,2)	10 (7,8)	135	118 (87,4)	17 (12,6)
	Chlorambucil	119	109 (91,6)	10 (8,4)	130	109 (83,8)	21 (16,2)

Zyklus	**Studienarm**	***Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)**			***Compliance* ITT-Population[b] n (%)**		
		Erwartet	**Erhalten**	**Fehlend**	**Erwartet**	**Erhalten**	**Fehlend**
6	Ibrutinib	128	122 (95,3)	6 (4,7)	134	122 (91,0)	11 (8,3)
	Chlorambucil	112	98 (87,5)	14 (12,5)	129	98 (76,0)	31 (24,0)
7	Ibrutinib	128	119 (93,0)	9 (7,0)	134	119 (88,8)	15 (11,2)
	Chlorambucil	93	79 (84,9)	14 (15,1)	129	79 (61,2)	50 (38,8)
8	Ibrutinib	126	122 (96,8)	4 (3,2)	133	122 (91,7)	11 (8,3)
	Chlorambucil	83	69 (83,1)	14 (16,9)	128	69 (53,9)	59 (46,1)
9	Ibrutinib	127	118 (92,9)	9 (7,1)	133	118 (88,7)	15 (11,3)
	Chlorambucil	93	75 (80,6)	18 (19,4)	127	75 (59,1)	52 (40,9)
10	Ibrutinib	127	123 (96,9)	4 (3.1)	133	123 (92,5)	10 (7,5)
	Chlorambucil	72	61 (84,7)	11 (15,3)	127	61 (48,0)	66 (52,0)
11	Ibrutinib	125	117 (93,6)	8 (6,4)	133	117 (88,0)	16 (12,0)
	Chlorambucil	71	59 (83,1)	12 (16,9)	126	59 (46,8)	67 (53,2)
12	Ibrutinib	122	115 (94,3)	7 (5,7)	133	115 (86,5)	18 (13,5)
	Chlorambucil	68	57 (83,8)	11 (16,2)	125	57 (45,6)	68 (54,4)
13	Ibrutinib	127	121 (95,3)	6 (4,7)	133	121 (91,0)	12 (9,0)
	Chlorambucil	81	65 (80,2)	16 (19,8)	125	65 (52,0)	60 (48,0)
15	Ibrutinib	125	117 (93,6)	8 (6,4)	133	117 (88,0)	16 (12,0)
	Chlorambucil	24	7 (29,2)	17 (70,8)	123	7 (5,7)	116 (94,3)
17	Ibrutinib	126	116 (92,1)	10 (7,9)	133	116 (87,2)	17 (12,8)
	Chlorambucil	24	56 (76,7)	17 (23,3)	122	56 (45,9)	66 (54,1)
19	Ibrutinib	97	88 (90,7)	9 (9,3)	133	88 (66,2)	45 (33,8)
	Chlorambucil	12	6 (50,0)	6 (50,0)	121	6 (5,0)	115 (95,0)
21	Ibrutinib	69	64 (92,8)	5 (7,2)	133	64 (48,1)	69 (51,9)
	Chlorambucil	38	29 (76,3)	9 (23,7)	121	29 (24,4)	90 (75,6)
23	Ibrutinib	35	31 (88,6)	4 (11,4)	133	31 (23,3)	102 (76,7)
	Chlorambucil	6	2 (33,3)	4 (66,7)	119	2 (1,7)	117 (98,3)
25	Ibrutinib	21	19 (90,5)	2 (9,5)	133	19 (14,3)	114 (85,7)
	Chlorambucil	11	7 (63,6)	4 (36,4)	117	7 (6,0)	110 (94,0)
„no go“-Population							
Baseline	Ibrutinib	40	38 (95,0)	2 (5,0)	40	38 (95,0)	2 (5,0)
	Chlorambucil	41	39 (95,1)	2 (4,9)	41	39 (95,1)	2 (4,9)
2	Ibrutinib	40	37 (92,5)	3 (7,5)	40	37 (92,5)	3 (7,5)
	Chlorambucil	40	33 (82,5)	7 (17,5)	41	33 (80,5)	8 (19,5)

Zyklus	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
3	Ibrutinib	40	36 (90,0)	4 (10,0)	40	36 (90,0)	4 (10,0)
	Chlorambucil	38	33 (86,8)	5 (13,2)	40	33 (82,5)	7 (17,5)
4	Ibrutinib	40	38 (95,0)	2 (5,0)	40	38 (95,0)	2 (5,0)
	Chlorambucil	37	34 (91,9)	3 (8,1)	39	34 (87,2)	5 (12,8)
5	Ibrutinib	39	35 (89,7)	4 (10,3)	40	35(87,5)	5 (12,5)
	Chlorambucil	33	29 (87,9)	4 (12,1)	39	29 (74,4)	10 (25,6)
6	Ibrutinib	39	38 (97,4)	1 (2,6)	40	38 (95,0)	2 (5,0)
	Chlorambucil	32	28 (87,5)	4 (12,5)	38	28 (73,7)	10 (26,3)
7	Ibrutinib	39	34 (87,2)	5 (12,8)	40	34 (85,0)	6 (15,0)
	Chlorambucil	23	19 (82,6)	4 (17,4)	38	19 (50,0)	19 (50,0)
8	Ibrutinib	38	38 (100,0)	0 (0,0)	39	38 (97,4)	1 (2,6)
	Chlorambucil	22	20 (90,9)	2 (9,1)	38	20 (52,6)	18 (47,4)
9	Ibrutinib	38	35 (92,1)	3 (7,9)	39	35 (89,7)	4 (10,3)
	Chlorambucil	24	20 (83,3)	4 (16,7)	38	20 (52,6)	18 (47,4)
10	Ibrutinib	38	37 (97,4)	1 (2,6)	39	37 (94,9)	2 (5,1)
	Chlorambucil	19	16 (84,2)	3 (15,8)	38	16 (42,1)	22 (57,9)
11	Ibrutinib	38	36 (94,7)	2 (5,3)	39	36 (92,3)	3 (7,7)
	Chlorambucil	19	16 (84,2)	3 (15,8)	37	16 (43,2)	21 (56,8)
12	Ibrutinib	37	34 (91,9)	3 (8,1)	39	34 (87,2)	5 (12,8)
	Chlorambucil	19	15 (78,9)	4 (21,1)	37	15 (40,5)	22 (59,5)
13	Ibrutinib	39	37 (94,9)	2 (5,1)	39	37 (94,9)	2 (5,1)
	Chlorambucil	21	15 (71,4)	6 (28,6)	37	15 (40,5)	22 (59,5)
15	Ibrutinib	39	37 (94,9)	2 (5,1)	39	37 (94,9)	2 (5,1)
	Chlorambucil	4	1 (25,0)	3 (75,0)	36	1 (2,8)	35 (97,2)
17	Ibrutinib	38	36 (94,7)	2 (5,3)	39	36 (92,3)	3 (7,7)
	Chlorambucil	16	12 (75,0)	4 (25,0)	35	12 (34,3)	23 (65,7)
19	Ibrutinib	29	25 (86,2)	4 (13,8)	39	25 (64,1)	14 (35,9)
	Chlorambucil	1	1 (100,0)	0 (0,0)	35	1 (2,9)	34 (97,1)
21	Ibrutinib	22	19 (86,4)	3 (13,6)	39	19 (48,7)	20 (51,3)
	Chlorambucil	10	10 (100,0)	0 (0,0)	34	10 (29,4)	24 (70,6)
23	Ibrutinib	10	8 (80,0)	2 (20,0)	39	8 (20,5)	31 (79,5)
	Chlorambucil	1	0 (0,0)	1 (100,0)	34	0 (0,0)	34 (100,0)
25	Ibrutinib	7	6 (85,7)	1 (14,3)	39	6 (15,4)	33 (84,6)
	Chlorambucil	5	4 (80,0)	1 (20,0)	34	4 (11,8)	30 (88,2)

Zyklus	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
a: Die Compliance-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Quelle: [43, 44]							

Bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung lag die Compliance der Gesamtpopulation in beiden Therapiearmen bis zum Zyklus 13 zum Teil deutlich über 80 % und war über den Zeitraum stabil. Berücksichtigt man die ITT-Population, wurde in der Ibrutinib-Population bis zum Zyklus 17 eine gleichmäßige Compliance mit einer Rate von mehr als 85 % beobachtet. Im Chlorambucil-Arm betrug die Compliance, bezogen auf die ITT-Population bis zum sechsten Zyklus mehr als 70 %. Die Teilnehmer, die im Verlauf der Studie verstarben, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Die *Compliance-Rate* der „no go“-Population bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung war bis zum Studienende stabil und in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei Betrachtung der ITT-Population wird ein Unterschied zwischen den Studienarmen deutlich. Die *Compliance* lag im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 stets über 80 %. Im Chlorambucil-Behandlungsarm hingegen, war bis zum sechsten Zyklus eine stabile Rate zu beobachten.

Anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sollte festgestellt werden, ob die Studienteilnehmer der Studie PCYC-1115-CA eine klinisch relevante Änderung der Symptomatik aufwiesen. In der Skala sind folgende Symptome inbegriffen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Die Relevanzbewertung der beobachteten klinischen Änderungen wurde anhand von Responderanalysen und Mittelwertdifferenzen zur *Baseline* vorgenommen.

Für die Responderanalysen wurde eine MCID von 10, 15 und 20 Punkten zur Bewertung der klinisch relevanten Veränderung der Symptome herangezogen. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung im Vergleich zur *Baseline* anhand einer MMRM-Analyse mit der Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenz als Hedges‘ g dargestellt.

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Gesamtpopulation									
Fatigue									
Ibrutinib	136	75 (55,1)	0,63 (0,38; 1,030) 0,065	8,3	0,67 (0,49; 0,92) 0,012	89 (65,4)	1,76 (1,075; 2,87) 0,024	3,2	1,29 (0,94; 1,76) 0,12
Chlorambucil	133	88 (66,2)	0,83 (0,69; 1,012) 0,081	3,0		69 (51,9)	1,26 (1,03; 1,55) 0,026	5,0	
			-0,11 (-0,23; 0,0058) 0,063				0,14 (0,019; 0,25) 0,023		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Übelkeit und Erbrechen									
Ibrutinib	136	54 (39,7)	0,53 (0,32; 0,85) 0,0092	n. e.	0,54 (0,38; 0,77) 0,0006	17 (12,5)	0,76 (0,38; 1,52) 0,44	n. e.	0,73 (0,39; 1,39) 0,34
Chlorambucil	133	74 (55,6)	0,71 (0,55; 0,92) 0,010	4,7		21 (15,8)	0,79 (0,44; 1,43) 0,49	n. e.	
			-0,16 (-0,28; -0,042) 0,0081				-0,033 (-0,12; 0,050) 0,44		
Schmerz									
Ibrutinib	136	89 (65,4)	1,51 (0,92; 2,47) 0,10	5,6	1,053 (0,77; 1,44) 0,74	48 (35,3)	1,18 (0,71; 1,96) 0,52	n. e.	1,092 (0,72; 1,65) 0,68
Chlorambucil	133	74 (55,6)	1,18 (0,97; 1,43) 0,11	5,5		42 (31,6)	1,12 (0,80; 1,57) 0,61	n. e.	
			0,098 (-0,018; 0,21) 0,098				0,037 (-0,076; 0,15) 0,52		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Dyspnoe									
Ibrutinib	136	53 (39,0)	0,91 (0,56; 1,48) 0,69	n. e.	0,75 (0,51; 1,091) 0,13	51 (37,5)	1,26 (0,76; 2,08) 0,37	n. e.	1,15 (0,76; 1,71) 0,51
Chlorambucil	133	55 (41,4)	0,94 (0,70; 1,26) 0,71	18,9		43 (32,3)	1,16 (0,84; 1,61) 0,44	n. e.	
			-0,024 (-0,14; 0,093) 0,69				0,052 (-0,062; 0,17) 0,37		
Insomnie									
Ibrutinib	136	63 (46,3)	1,15 (0,71; 1,86) 0,57	20,2	0,97 (0,68; 1,39) 0,87	56 (41,2)	0,93 (0,58; 1,52) 0,78	n. e.	0,89 (0,62; 1,29) 0,55
Chlorambucil	133	57 (42,9)	1,081 (0,83; 1,41) 0,62	n. e.		57 (42,9)	0,96 (0,73; 1,27) 0,81	n. e.	
			0,035 (-0,084; 0,15) 0,57				-0,017 (-0,13; 0,10) 0,78		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Appetitlosigkeit									
Ibrutinib	136	58 (42,6)	0,67 (0,41; 1,083) 0,10	n. e.	0,66 (0,46; 0,93) 0,018	38 (27,9)	1,22 (0,71; 2,11) 0,47	n. e.	1,14 (0,71; 1,88) 0,60
Chlorambucil	133	70 (52,6)	0,81 (0,63; 1,044) 0,11	6,5		32 (24,1)	1,16 (0,78; 1,74) 0,49	n. e.	
			-0,10 (-0,22; 0,019) 0,0995				0,039 (-0,066; 0,14) 0,47		
Obstipation									
Ibrutinib	136	49 (36,0)	1,065 (0,65; 1,76) 0,81	n. e.	0,81 (0,54; 1,22) 0,32	30 (22,1)	0,97 (0,55; 1,73) 0,92	n. e.	0,93 (0,56; 1,55) 0,78
Chlorambucil	133	46 (34,6)	1,042 (0,75; 1,44) 0,90	n. e.		30 (22,6)	0,98 (0,63; 1,53) 1,00	n. e.	
			0,014 (-0,0998; 0,13) 0,80				-0,005 (-0,11; 0,095) 0,92		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Diarrhö									
Ibrutinib	136	73 (53,7)	1,99 (1,22; 3,24) 0,0058 1,46 (1,11; 1,91) 0,0070	9,2	1,49 (1,039; 2,15) 0,030	13 (9,6)	0,898 (0,41; 1,99) 0,79 0,91 (0,44; 1,86) 0,84	n. e.	0,87 (0,41; 1,85) 0,72
Chlorambucil	133	49 (36,8)	0,17 (0,051; 0,29) 0,0049	n. e.		14 (10,5)	-0,010 (-0,082; 0,062) 0,79	n. e.	
Finanzielle Schwierigkeiten									
Ibrutinib	136	52 (38,2)	1,49 (0,90; 2,48) 0,12 1,30 (0,93; 1,83) 0,16	n. e.	1,13 (0,74; 1,71) 0,57	25 (18,4)	1,077 (0,58; 2,012) 0,82 1,063 (0,64; 1,78) 0,87	n. e.	0,99 (0,56; 1,75) 0,97
Chlorambucil	133	39 (29,3)	0,089 (-0,023; 0,20) 0,12	n. e.		23 (17,3)	0,011 (-0,081; 0,10) 0,82	n. e.	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
„no go“-Population									
Fatigue									
Ibrutinib	40	24 (60,0)	0,55 (0,22; 1,40) 0,21 0,82 (0,60; 1,12) 0,24	6,5	0,58 (0,34; 0,99) 0,048	29 (72,5)	3,053 (1,21; 7,71) 0,018 1,56 (1,069; 2,29) 0,024	1,9	1,90 (1,063; 3,40) 0,030
Chlorambucil	41	30(73,,2)	-0,13 (-0,34; 0,072) 0,21	2,8		19 (46,3)	0,26 (0,056;0,47) 0,013	18,2	
Übelkeit und Erbrechen									
Ibrutinib	40	20 (50,0)	1,050 (0,44; 2,51) 0,91 1,025 (0,66; 1,59) 1,00	10,3	0,76 (0,41; 1,42) 0,39	4 (10,0)	0,65 (0,17; 2,50) 0,53 0,68 (0,21; 2,24) 0,74	n. e.	0,62 (0,18; 2,22) 0,47
Chlorambucil	41	20 (48,8)	0,012 (-0,21; 0,23) 0,91	6,2		6 (14,6)	-0,046 (-0,19; 0,096) 0,52	n. e.	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Schmerz									
Ibrutinib	40	27 (67,5)	1,077 (0,43; 2,71) 0,88	5,5	0,70 (0,41; 1,19) 0,19	12 (30,0)	0,92 (0,36; 2,37) 0,87	n. e.	0,87 (0,40; 1,92) 0,73
Chlorambucil	41	27 (65,9)	1,025 (0,75; 1,40) 1,00	2,8		13 (31,7)	0,95 (0,49; 1,82) 1,00	n. e.	
			0,016 (-0,19; 0,22) 0,88				-0,017 (-0,22; 0,18) 0,87		
Dyspnoe									
Ibrutinib	40	16 (40,0)	0,70 (0,29; 1,69) 0,43	n. e.	0,62 (0,32; 1,21) 0,16	17 (42,5)	1,59 (0,64; 3,95) 0,32	n. e.	1,25 (0,60; 2,57) 0,55
Chlorambucil	41	20 (48,8)	0,82 (0,50; 1,34) 0,51	8,2		13 (31,7)	1,34 (0,75; 2,38) 0,36	n. e.	
			-0,088 (-0,30; 0,13) 0,43				0,11 (-0,10; 0,32) 0,31		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Insomnie									
Ibrutinib	40	22 (55,0)	1,42 (0,59; 3,39) 0,44	16,8	0,90 (0,49; 1,67) 0,74	18 (45,0)	1,16 (0,48; 2,78) 0,75	n. e.	1,13 (0,58; 2,20) 0,72
			1,19 (0,77; 1,83) 0,51				1,085 (0,66; 1,79) 0,82		
Chlorambucil	41	19 (46,3)	0,087 (-0,13; 0,30) 0,43	7,3		17 (41,5)	0,035 (-0,18; 0,25) 0,75	n. e.	
Appetitlosigkeit									
Ibrutinib	40	22 (55,0)	0,78 (0,32; 1,89) 0,59	10,3	0,71 (0,40; 1,26) 0,24	11 (27,5)	0,92 (0,35; 2,41) 0,86	n. e.	0,80 (0,35; 1,84) 0,60
			0,90 (0,62; 1,31) 0,66				0,94 (0,47; 1,88) 1,00		
Chlorambucil	41	25 (61,0)	-0,060 (-0,27; 0,16) 0,59	3,7		12 (29,3)	-0,018 (-0,21; 0,18) 0,86	n. e.	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Obstipation									
Ibrutinib	40	15 (37,5)	0,94 (0,38; 2,30) 0,89	n. e.	0,66 (0,32; 1,34) 0,25	9 (22,5)	0,79 (0,29; 2,18) 0,65	n. e.	0,72 (0,30; 1,74) 0,47
Chlorambucil	41	16 (39,0)	0,96 (0,55; 1,67) 1,00	n. e.		11 (26,8)	0,84 (0,39; 1,80) 0,80	n. e.	
Diarrhö									
Ibrutinib	40	26 (65)	2,37 (0,97; 5,81) 0,059	6,5	1,37 (0,75; 2,49) 0,31	4 (10,0)	1,028 (0,24; 4,43) 0,97	n. e.	0,98 (0,24; 3,91) 0,97
Chlorambucil	41	18 (43,9)	1,48 (0,98; 2,24) 0,075	11,3		4 (9,8)	1,025 (0,28; 3,82) 1,00	n. e.	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Ibrutinib	40	15 (37,5)	0,94 (0,38; 2,30) 0,89	n. e.	0,66 (0,32; 1,34) 0,25	9 (22,5)	0,79 (0,29; 2,18) 0,65	n. e.	0,72 (0,30; 1,74) 0,47
Chlorambucil	41	16 (39,0)	0,96 (0,55; 1,67) 1,00	n. e.		11 (26,8)	0,84 (0,39; 1,80) 0,80	n. e.	
Ibrutinib	40	26 (65)	2,37 (0,97; 5,81) 0,059	6,5	1,37 (0,75; 2,49) 0,31	4 (10,0)	1,028 (0,24; 4,43) 0,97	n. e.	0,98 (0,24; 3,91) 0,97
Chlorambucil	41	18 (43,9)	1,48 (0,98; 2,24) 0,075	11,3		4 (9,8)	1,025 (0,28; 3,82) 1,00	n. e.	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Finanzielle Schwierigkeiten									
Ibrutinib	40	13 (32,5)	1,31 (0,51; 3,42) 0,58 1,21 (0,62; 2,38) 0,63 0,057 (-0,14; 0,26) 0,58	n. e.	0,96 (0,43; 2,15) 0,92	6 (15,0)	1,27 (0,36; 4,55) 0,71 1,23 (0,41; 3,71) 0,76 0,028 (-0,12; 0,18) 0,71	n. e.	1,10 (0,33; 3,63) 0,87
Chlorambucil	41	11 (26,8)		n. e.		5 (12,2)		n. e.	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi^2 Test
b: Basiert auf der Kaplan-Meier Methode
c: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen

HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; .n b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n. e.; nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: [44]

Tabelle 4-41: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Gesamtpopulation									
Fatigue									
Ibrutinib	136	51 (37,5)	0,71 (0,44; 1,15) 0,17	n. e.	0,69 (0,48; 1,007) 0,054	70 (51,5)	1,88 (1,15; 3,060) 0,011	11,1	1,39 (0,97; 2,018) 0,076
Chlorambucil	133	61 (45,9)	0,82 (0,62; 1,087) 0,18	15,1		48 (36,1)	1,43 (1,079; 1,89) 0,014	n. e.	
			-0,084 (-0,20; 0,034) 0,16				0,15 (0,037; 0,27) 0,010		
Übelkeit und Erbrechen									
Ibrutinib	136	54 (39,7)	0,53 (0,32; 0,85) 0,0092	n. e.	0,54 (0,38; 0,77) 0,0006	17 (12,5)	0,76 (0,38; 1,52) 0,44	n. e.	0,73 (0,39; 1,39) 0,34
Chlorambucil	133	74 (55,6)	0,71 (0,55; 0,92) 0,010	4,7		21 (15,8)	0,79 (0,44; 1,43) 0,49	n. e.	
			-0,16 (-0,28; -0,042) 0,0081				-0,033 (-0,12; 0,050) 0,44		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Schmerz									
Ibrutinib	136	89 (65,4)	1,51 (0,92; 2,47) 0,10	5,6	1,053 (0,77; 1,44) 0,74	48 (35,3)	1,18 (0,71; 1,96) 0,52	n. e.	1,092 (0,72; 1,65) 0,68
			1,18 (0,97; 1,43) 0,11				1,12 (0,80; 1,57) 0,61		
Chlorambucil	133	74 (55,6)	0,098 (-0,018; 0,21) 0,098	5,5		42 (31,6)	0,037 (-0,076; 0,15) 0,52	n. e.	
Dyspnoe									
Ibrutinib	136	53 (39,0)	0,91 (0,56; 1,48) 0,69	n. e.	0,75 (0,51; 1,091) 0,13	51 (37,5)	1,26 (0,76; 2,076) 0,37	n. e.	1,15 (0,76; 1,72) 0,51
			0,94 (0,70; 1,26) 0,71				1,16 (0,84; 1,61) 0,44		
Chlorambucil	133	55 (41,4)	-0,024 (-0,14; 0,093) 0,69	18,9		43 (32,3)	0,052 (-0,062; 0,17) 0,37	n. e.	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Insomnie									
Ibrutinib	136	63 (46,3)	1,15 (0,71; 1,86) 0,57	20,2	0,97 (0,68; 1,39) 0,87	56 (41,2)	0,93 (0,58; 1,52) 0,78	n. e.	0,89 (0,62; 1,29) 0,55
Chlorambucil	133	57 (42,9)	1,081 (0,83; 1,41) 0,62	n. e.		57 (42,9)	0,96 (0,73; 1,27) 0,81	n. e.	
			0,035 (-0,084; 0,15) 0,57				-0,017 (-0,14; 0,10) 0,78		
Appetitlosigkeit									
Ibrutinib	136	58 (42,6)	0,67 (0,41; 1,083) 0,10	n. e.	0,66 (0,46; 0,93) 0,018	38 (27,9)	1,22 (0,71; 2,11) 0,47	n. e.	1,13 (0,71; 1,81) 0,61
Chlorambucil	133	70 (52,6)	0,81 (0,63; 1,044) 0,11	6,5		32 (24,1)	1,61 (0,78; 1,74) 0,49	n. e.	
			-0,10 (-0,22; 0,019) 0,0995				0,039 (-0,066; 0,14) 0,47		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Obstipation									
Ibrutinib	136	49 (36,0)	1,065 (0,65; 1,76) 0,81	n. e.	0,81 (0,54; 1,22) 0,32	30 (22,1)	0,97 (0,55; 1,73) 0,92	n. e.	0,93 (0,56; 1,55) 0,78
			1,042 (0,75; 1,44) 0,90				0,98 (0,63; 1,53) 1,00		
Chlorambucil	133	46 (34,6)	0,014 (-0,099; 0,13) 0,80	n. e.		30 (22,6)	-0,005 (-0,11; 0,095) 0,92	n. e.	
Diarrhö									
Ibrutinib	136	73 (53,7)	1,99 (1,22; 3,24) 0,0058	9,2	1,49 (1,039; 2,15) 0,030	13 (9,6)	0,90 (0,41; 1,99) 0,79	n. e.	0,87 (0,41; 1,85) 0,72
			1,46 (1,11; 1,91) 0,007				0,91 (0,44; 1,86) 0,84		
Chlorambucil	133	49 (36,8)	0,17 (0,051; 0,29) 0,0049	n. e.		14 (10,5)	-0,010 (-0,82; 0,062) 0,79	n. e.	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Finanzielle Schwierigkeiten									
Ibrutinib	136	52 (38,2)	1,49 (0,90; 2,48) 0,12	n. e.	1,13 (0,74; 1,71) 0,57	25 (18,4)	1,077 (0,58; 2,012) 0,82	n. e.	0,99 (0,56; 1,75) 0,97
Chlorambucil	133	39 (29,3)	1,30 (0,93; 1,83) 0,16	n. e.		23 (17,3)	1,063 (0,64; 1,78) 0,87	n. e.	
			0,089 (-0,023; 0,20) 0,12				0,011 (-0,081; 0,10) 0,82		
„no go“-Population									
Fatigue									
Ibrutinib	40	18 (45,0)	0,64 (0,27; 1,54) 0,32	18,4	0,60 (0,32; 1,12) 0,11	25 (62,5)	4,55 (1,77; 11,66) 0,0016	3,2	2,77 (1,36; 5,63) 0,0050
Chlorambucil	41	23 (56,1)	0,80 (0,52; 1,24) 0,38	4,5		11 (26,8)	2,33 (1,33; 4,077) 0,0017	n. e.	
			-0,11 (-0,33; 0,11) 0,32				0,36 (0,16; 0,56) 0,0005		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Übelkeit und Erbrechen									
Ibrutinib	40	20 (50,0)	1,050 (0,44; 2,51) 0,91	10,3	0,76 (0,41; 1,42) 0,39	4 (10,0)	0,65 (0,17; 2,50) 0,53	n. e.	0,62 (0,18; 2,22) 0,47
			1,025 (0,66; 1,59) 1,00				0,68 (0,21; 2,24) 0,74		
Chlorambucil	41	20 (48,8)	0,012 (-0,21; 0,23) 0,91	6,2		6 (14,6)	-0,046 (-0,19; 0,096) 0,52	n. e.	
Schmerz									
Ibrutinib	40	27 (67,5)	1,077 (0,43; 2,71) 0,88	5,5	0,70 (0,41; 1,19) 0,19	12 (30,0)	0,92 (0,36; 2,37) 0,87	n. e.	0,87 (0,40; 1,92) 0,73
			1,025 (0,75; 1,40) 1,00				0,95 (0,49, 1,82) 1,00		
Chlorambucil	41	27 (65,9)	0,016 (-0,19; 0,22) 0,88	2,8		13 (31,7)	-0,017 (-0,22; 0,18) 0,87	n. e.	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Dyspnoe									
Ibrutinib	40	16 (40,0)	0,70 (0,29; 1,69) 0,43	n. e.	0,62 (0,32; 1,21) 0,16	17 (42,5)	1,59 (0,64; 3,95) 0,32	n. e.	1,25 (0,60; 2,57) 0,55
Chlorambucil	41	20 (48,8)	0,82 (0,50; 1,34) 0,51	8,2		13 (31,7)	1,34 (0,75; 2,38) 0,36	n. e.	
			-0,088 (-0,30; 0,13) 0,43				0,11 (-0,10; 0,32) 0,31		
Insomnie									
Ibrutinib	40	22 (55,0)	1,42 (0,59; 3,93) 0,44	16,8	0,90 (0,49; 1,67) 0,74	18 (45,0)	1,16 (0,48; 2,78) 0,75	n. e.	1,13 (0,58; 2,20) 0,72
Chlorambucil	41	19 (46,3)	1,19 (0,77; 1,83) 0,51	7,3		17 (41,5)	1,085 (0,66; 1,79) 0,82	n. e.	
			0,087 (-0,13; 0,30) 0,43				0,035 (-0,18; 0,25) 0,75		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Appetitlosigkeit									
Ibrutinib	40	22 (55,0)	0,78 (0,32; 1,89) 0,59	10,3	0,71 (0,40; 1,26) 0,24	11 (27,5)	0,92 (0,35; 2,41) 0,86	n. e.	0,80 (0,35; 1,84) 0,60
Chlorambucil	41	25 (61,0)	0,90 (0,62; 1,31) 0,66	3,7		12 (29,3)	0,94 (0,47; 1,88) 1,00	n. e.	
			-0,060 (-0,27; 0,16) 0,59				-0,018 (-0,21; 0,18) 0,86		
Obstipation									
Ibrutinib	40	15 (37,5)	0,94 (0,38; 2,30) 0,89	n. e.	0,66 (0,32; 1,34) 0,25	9 (22,5)	0,79 (0,29; 2,18) 0,65	n. e.	0,72 (0,30; 1,74) 0,47
Chlorambucil	41	16 (39,0)	0,96 (0,55; 1,67) 1,00	n. e.		11 (26,8)	0,84 (0,39; 1,80) 0,80	n. e.	
			-0,015 (-0,23; 0,20) 0,89				-0,043 (-0,23; 0,14) 0,65		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Diarrhö									
Ibrutinib	40	26 (65,0)	2,37 (0,97; 5,81) 0,059	6,5	1,37 (0,75; 2,49) 0,31	4 (10,0)	1,028 (0,24; 4,43) 0,97	n. e.	0,98 (0,24; 3,91) 0,97
Chlorambucil	41	18 (43,9)	1,48 (0,98; 2,24) 0,075	11,3		4 (9,8)	1,025 (0,28; 3,82) 1,00	n. e.	
			0,21 (-0,0010; 0,42) 0,051				0,002 (-0,13; 0,13) 0,97		
Finanzielle Schwierigkeiten									
Ibrutinib	40	13 (32,5)	1,31 (0,51; 3,42) 0,58	n. e.	0,96 (0,43; 2,15) 0,92	6 (15,0)	1,27 (0,36; 4,55) 0,71	n. e.	1,10 (0,33; 3,63) 0,87
Chlorambucil	41	11 (26,8)	1,21 (0,62; 2,38) 0,63	n. e.		5 (12,2)	1,23 (0,41; 3,71) 0,76	n. e.	
			0,057 (-0,14; 0,26) 0,58				0,028 (-0,12; 0,18) 0,71		

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi^2 Test
b: Basiert auf der Kaplan-Meier Methode
c: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen
HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n. e.; nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala
Quelle: [44]

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Gesamtpopulation									
Fatigue									
Ibrutinib	136	50 (36,8)	0,69 (0,42; 1,12) 0,13	n. e.	0,68 (0,46; 0,98) 0,040	69 (50,7)	1,82 (1,12; 2,97) 0,016	14,7	1,37 (0,94; 1,98) 0,098
Chlorambucil	133	61 (45,9)	0,80 (0,60; 1,069) 0,14	15,1		48 (36,1)	1,41 (1,062; 1,86) 0,019	n. e.	
			-0,091 (-0,21; 0,026) 0,13				0,15 (0,029; 0,26) 0,014		
Übelkeit und Erbrechen									
Ibrutinib	136	22 (16,2)	0,50 (0,28; 0,91) 0,022	n. e.	0,41 (0,24; 0,70) 0,0010	4 (2,9)	1,31 (0,29; 5,98) 0,73	n. e.	1,22 (0,27; 5,46) 0,80
Chlorambucil	133	37 (27,8)	0,58 (0,36; 0,93) 0,027	19,8		3 (2,3)	1,30 (0,30; 5,72) 1,00	n. e.	
			-0,12 (-0,22; -0,018) 0,020				0,007 (-0,031; 0,045) 0,72		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Schmerz									
Ibrutinib	136	58 (42,6)	1,022 (0,63; 1,66) 0,93	n. e.	0,85 (0,59; 1,23) 0,38	24 (17,6)	0,88 (0,48; 1,63) 0,69	n. e.	0,81 (0,46; 1,41) 0,45
Chlorambucil	133	56 (42,1)	1,013 (0,77; 1,34) 1,00	17,4		26 (19,5)	0,90 (0,55; 1,49) 0,76	n. e.	
Dyspnoe									
Ibrutinib	136	53 (39,0)	0,91 (0,56; 1,48) 0,69	n. e.	0,75 (0,51; 1,091) 0,13	51 (37,5)	1,26 (0,76; 2,076) 0,37	n. e.	1,15 (0,76; 1,72) 0,51
Chlorambucil	133	55 (41,4)	0,94 (0,70; 1,26) 0,71	18,9		43 (32,3)	1,16 (0,84; 1,61) 0,44	n. e.	
			0,005 (-0,11; 0,12) 0,93				-0,019 (-0,11; 0,074) 0,69		
			-0,024 (-0,14; 0,093) 0,69				0,052 (-0,062; 0,17) 0,37		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Insomnie									
Ibrutinib	136	63 (46,3)	1,15 (0,71; 1,86) 0,57	20,2	0,97 (0,68; 1,39) 0,87	56 (41,2)	0,93 (0,58; 1,52) 0,78	n. e.	0,89 (0,62; 1,29) 0,55
Chlorambucil	133	57 (42,9)	1,081 (0,83; 1,41) 0,62	n. e.		57 (42,9)	0,96 (0,73; 1,27) 0,81	n. e.	
			0,035 (-0,084; 0,15) 0,57				-0,017 (-0,14; 0,10) 0,78		
Appetitlosigkeit									
Ibrutinib	136	58 (42,6)	0,67 (0,41; 1,083) 0,10	n. e.	0,66 (0,46; 0,93) 0,018	38 (27,9)	1,22 (0,71; 2,11) 0,47	n. e.	1,14 (0,71; 1,82) 0,60
Chlorambucil	133	70 (52,6)	0,81 (0,63; 1,044) 0,11	6,5		32 (24,1)	1,16 (0,78; 1,74) 0,49	n. e.	
			-0,10 (-0,22; 0,019) 0,0995				0,039 (-0,066; 0,14) 0,47		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Obstipation									
Ibrutinib	136	49 (36,0)	1,065 (0,65; 1,76) 0,81	n. e.	0,81 (0,54; 1,22) 0,32	30 (22,1)	0,97 (0,55; 1,73) 0,92	n. e.	0,93 (0,56; 1,55) 0,78
Chlorambucil	133	46 (34,6)	1,042 (0,75; 1,44) 0,90	n. e.		30 (22,6)	0,98 (0,63; 1,53) 1,00	n. e.	
			0,014 (-0,0998; 0,13) 0,80				-0,005 (-0,11; 0,095) 0,92		
Diarrhö									
Ibrutinib	136	73 (53,7)	1,99 (1,22; 3,24) 0,0058	9,2	1,49 (1,039; 2,15) 0,030	13 (9,6)	0,90 (0,41; 1,99) 0,79	n. e.	0,87 (0,41; 1,85) 0,72
Chlorambucil	133	49 (36,8)	1,46 (1,11; 1,91) 0,0070	n. e.		14 (10,5)	0,91 (0,44; 1,86) 0,84	n. e.	
			0,17 (0,051; 0,29) 0,0049				-0,010 (-0,082; 0,062) 0,79		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Finanzielle Schwierigkeiten									
Ibrutinib	136	52 (38,2)	1,49 (0,90; 2,48) 0,12	n. e.	1,13 (0,74; 1,71) 0,57	25 (18,4)	1,077 (0,58; 2,012) 0,82	n. e.	0,99 (0,56; 1,75) 0,97
Chlorambucil	133	39 (29,3)	1,30 (0,93; 1,83) 0,16	n. e.		23 (17,3)	1,063 (0,64; 1,78) 0,87	n. e.	
			0,089 (-0,023; 0,20) 0,12				0,011 (-0,081; 0,10) 0,82		
„no go“-Population									
Fatigue									
Ibrutinib	40	17 (42,5)	0,58 (0,24; 1,39) 0,22	n. e.	0,56 (0,30; 1,049) 0,070	24 (60,0)	4,091 (1,60; 10,44) 0,0032	4,1	2,58 (1,26; 5,28) 0,0093
Chlorambucil	41	23 (56,1)	0,76 (0,48; 1,19) 0,27	4,5		11 (26,8)	2,24 (1,27; 3,94) 0,0035	n. e.	
			-0,14 (-0,35; 0,080) 0,22				0,33 (0,13; 0,54) 0,0014		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Übelkeit und Erbrechen									
Ibrutinib	40	9 (22,5)	0,90 (0,32; 2,52) 0,84	n. e.	0,60 (0,24; 1,51) 0,28	2 (5,0)	1,026 (0,14; 7,66) 0,98	n. e.	0,98 (0,14; 6,94) 0,98
Chlorambucil	41	10 (24,4)	0,92 (0,42; 2,029) 1,00	n. e.		2 (4,9)	1,025 (0,15; 6,93) 1,00	n. e.	
Schmerz									
Ibrutinib	40	21 (52,5)	-0,019 (-0,20; 0,17) 0,84	12,9	0,74 (0,40; 1,36) 0,33	6 (15,0)	0,001 (-0,093; 0,096) 0,98	n. e.	0,79 (0,27; 2,36) 0,6
Chlorambucil	41	21 (51,2)	1,053 (0,44; 2,52) 0,91	7,4		7 (17,1)	0,86 (0,26; 2,82) 0,80	n. e.	
			1,025 (0,67; 1,56) 1,00				0,88 (0,32; 2,39) 1,00		
			0,013 (-0,21; 0,23) 0,91				-0,021 (-0,18; 0,14) 0,80		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Dyspnoe									
Ibrutinib	40	16 (40,0)	0,700 (0,29; 1,69) 0,43	n. e.	0,62 (0,32, 1,21) 0,16	17 (42,5)	1,59 (0,64; 3,95) 0,32	n. e.	1,25 (0,60; 2,57) 0,55
Chlorambucil	41	20 (48,8)	0,82 (0,50; 1,34) 0,51	8,2		13 (31,7)	1,34 (0,75; 2,38) 0,36	n. e.	
			-0,088 (-0,30; 0,13) 0,43				0,11 (-0,10; 0,32) 0,31		
Insomnie									
Ibrutinib	40	22 (55,0)	1,42 (0,59; 3,39) 0,44	16,8	0,90 (0,49; 1,67) 0,74	18 (45,05)	1,16 (0,48; 2,78) 0,75	n. e.	1,13 (0,58; 2,20) 0,72
Chlorambucil	41	19 (46,3)	1,19 (0,77; 1,83) 0,51	7,3		17 (41,5)	1,085 (0,66; 1,79) 0,82	n. e.	
			0,087 (-0,13; 0,30) 0,43				0,035 (-0,18; 0,25) 0,75		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Appetitlosigkeit									
Ibrutinib	40	22 (55,0)	0,78 (0,32; 1,89) 0,59 0,90 (0,62; 1,31) 0,66 -0,060 (-0,27; 0,16) 0,59	10,3	0,71 (0,40; 0,26) 0,24	11 (27,5)	0,92 (0,35; 2,41) 0,86 0,94 (0,47; 1,88) 1,00 -0,018 (-0,21; 0,18) 0,86	n. e.	0,80 (0,35; 1,84) 0,60
Chlorambucil	41	25 (61,0)		3,7		12 (29,3)		n. e.	
Obstipation									
Ibrutinib	40	15 (37,5)	0,94 (0,38; 2,30) 0,89 0,96 (0,55; 1,67) 1,00 -0,015 (-0,23; 0,20) 0,89	n. e.	0,66 (0,32; 1,34) 0,25	9 (22,5)	0,79 (0,29; 2,18) 0,65 0,84 (0,39; 1,80) 0,80 -0,043 (-0,23; 0,14) 0,65	n. e.	0,72 (0,30; 1,74) 0,47
Chlorambucil	41	16 (39,0)		n. e.		11 (26,8)		n. e.	

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population)	Anstieg				Senkung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Diarrhö									
Ibrutinib	40	26 (65,0)	2,37 (0,97; 5,81) 0,059 1,48 (0,98; 2,24) 0,075	6,5	1,37 (0,75; 2,49) 0,31	4 (10,0)	1,028 (0,24; 4,43) 0,97 1,025 (0,28; 3,82) 1,00	n. e.	0,98 (0,24; 3,91) 0,97
Chlorambucil	41	18 (43,9)	0,21 (-0,001; 0,42) 0,051	11,3		4 (9,8)	0,002 (-0,13; 0,13) 0,97	n. e.	
Finanzielle Schwierigkeiten									
Ibrutinib	40	13 (32,5)	1,31 (0,51; 3,42) 0,58 1,21 (0,62; 2,38) 0,63	n. e.	0,96 (0,43; 2,15) 0,92	6 (15,0)	1,27 (0,36; 4,55) 0,71 1,23 (0,41; 3,71) 0,76	n. e.	1,10 (0,33; 3,63) 0,87
Chlorambucil	41	11 (26,8)	0,057 (-0,14; 0,26) 0,58	n. e.		5 (12,2)	0,028 (-0,12; 0,18) 0,71	n. e.	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi^2 Test
b: Basiert auf der Kaplan-Meier Methode
c: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen

HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; n. e.; nicht erreicht; VAS: visuelle Analogskala

Quelle: [44]

Für den Großteil der Symptome zeigt die Subgruppenanalyse keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population (Alter (≥ 80 Jahre) bzw. durch Alter und Nierenfunktion (≥ 75 und Kreatinin-Clearance < 70 ml/min)). Für den EORTC QLQ-C30 Anstieg um mindestens 10 Punkte wurde für das Symptom *Übelkeit und Erbrechen* ein Hinweis auf Effektmodifikation detektiert (Tabelle 4-76), bei einer Senkung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation für das Symptom *Fatigue* festgestellt (Tabelle 4-79). Für diese beiden Symptome werden die Ergebnisse der „no go“-Population gesondert betrachtet.

Gesamtpopulation

Die Responderanalysen mit einer MCID von 10 zeigten, dass in der Gesamtpopulation für die Zeit bis zum Anstieg der Symptome *Übelkeit und Erbrechen* [HR (95 %-KI): 0,54 (0,38; 0,77); p = 0,0006] sowie *Appetitlosigkeit* [HR (95 %-KI): 0,66 (0,46; 0,93); p = 0,018] ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib vorlag. In beiden Fällen ging eine Ibrutinib-Behandlung mit einer längeren Dauer bis zum Anstieg um mindestens zehn Punkte einher. Ein Anstieg des Punktwerts um zehn Punkte für das Symptom Übelkeit und Erbrechen trat zudem im Ibrutinib-Arm seltener auf, als im Chlorambucil-Arm [OR (95 %-KI): 0,53 (0,32; 0,85); p = 0,0092]. Diese Ergebnisse wurden auch bei einer Relevanzschwelle von 15 und 20 Punkten bestätigt.

Für die Zeit bis zum Anstieg um mindestens zehn Punkte des Symptoms *Fatigue* [HR (95 %-KI): 0,67 (0,49; 0,92); p = 0,012] wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gezeigt. Die Behandlung mit Chlorambucil führte im Median nach 3,0 Monaten zu einem Anstieg des *Scores* der *Fatigue*, die Behandlung mit Ibrutinib dagegen erst nach 8,3 Monaten. Bei einer Relevanzschwelle von 15 Punkten war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch nicht statistisch signifikant. Bei einer MCID von 20 konnte dagegen erneut eine signifikant längere Zeit bis zum Anstieg für das Symptom Fatigue für den Ibrutinib-Arm festgestellt werden [HR (95 %-KI): 0,68 (0,46; 0,98); p = 0,040].

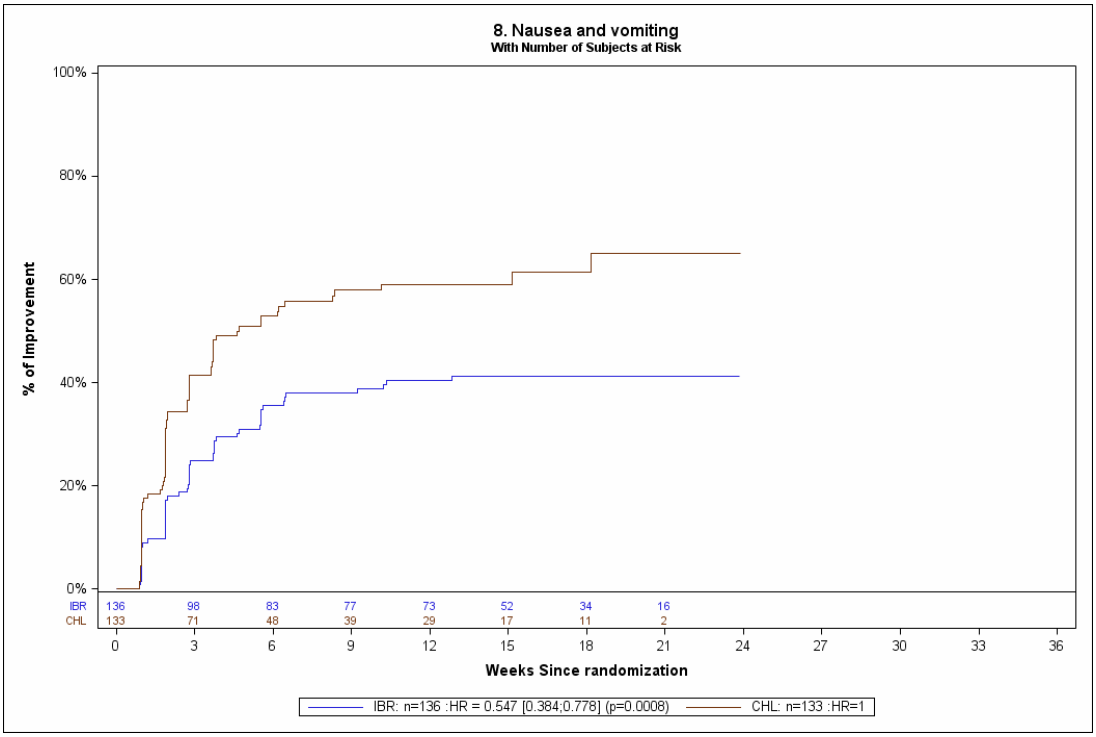
Dieser Vorteil von Ibrutinib wird durch die Ergebnisse bezüglich einer klinisch relevanten Senkung des *Scores* des Symptoms *Fatigue* um 10 Punkte gestützt. Die Studienteilnehmer im Ibrutinib-Behandlungsarm zeigten gegenüber dem Chlorambucil-Behandlungsarm eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Senkung des Punktwerts für das Symptom [OR (95 %-KI): 1,88 (1,15; 3,060); p = 0,011].

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zum Anstieg um mindestens zehn Punkte für das Symptom *Diarrhö* [HR (95 %-KI): 1,49 (1,039; 2,15); p = 0,030] zuungunsten von Ibrutinib festgestellt. Mit 53,7 % sind mehr Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie von einem klinisch relevanten Anstieg betroffen als im Chlorambucil-Therapiearm (36,8 %) [OR (95 %-KI): 1,99 (1,22; 3,24); p = 0,0058]. Auch hier bestätigten sich die Ergebnisse bei einer MCID von 15 und 20 Punkten.

„no go“-Population

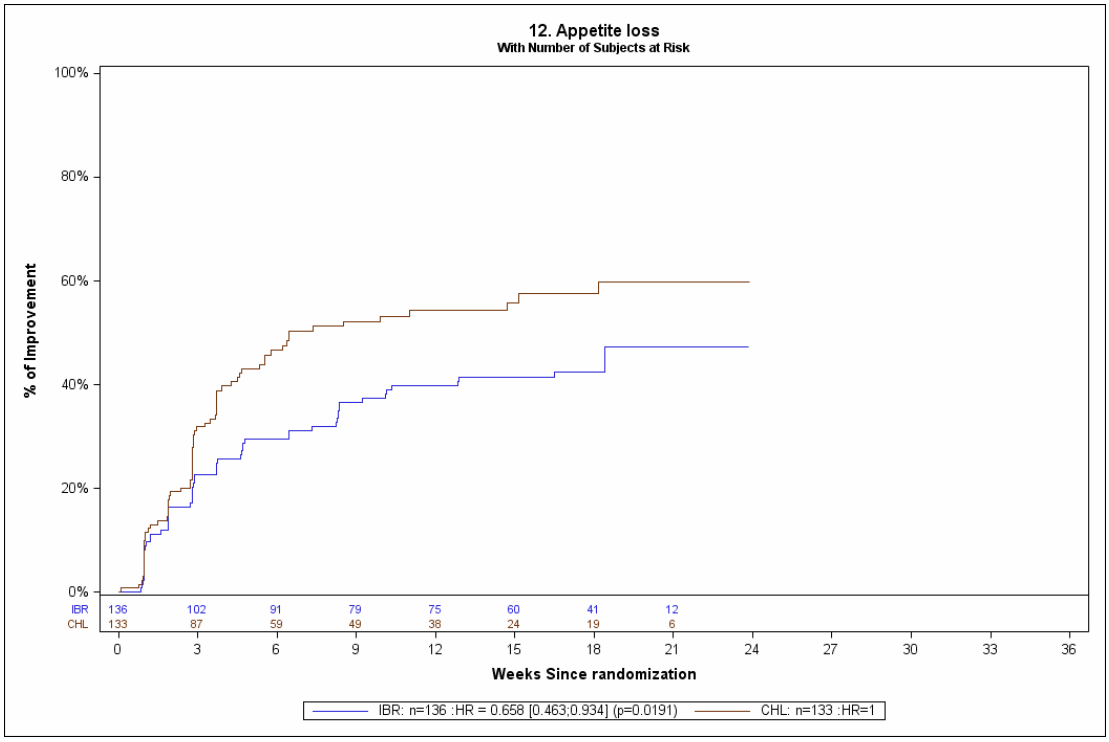
In der „no go“-Population wurde ein klinisch relevanter Anstieg des Punktwerts für das Symptom *Übelkeit und Erbrechen* um mindestens 10 Punkte in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig beobachtet (50 % gegenüber 48,8 %). Eine Symptomverschlechterung trat im Ibrutinib-Arm zu späteren Zeitpunkten auf, als im Chlorambucil-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant. Bei einer Relevanzschwelle von 15 und 20 Punkten wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse beobachtet.

Eine klinisch relevante Senkung des *Scores* für das Symptom *Fatigue* um mindestens 10 Punkte wurde in der „no go“-Population statistisch signifikant häufiger im Ibrutinib-Arm (72,5 %) beobachtet als im Chlorambucil-Arm (46,3 %) [OR (95 %-KI): 3,053 (1,21; 7,71); p = 0,018]. Die Senkung des EORTC QLQ-C30-Werts für das Symptom *Fatigue* um mindestens 10 Punkte trat im Median nach 1,9 Monaten im Ibrutinib-Arm und nach 18,2 Monaten Chlorambucil-Arm auf [HR (95 %-KI): 1,90 (1,063; 3,40); p = 0,030].



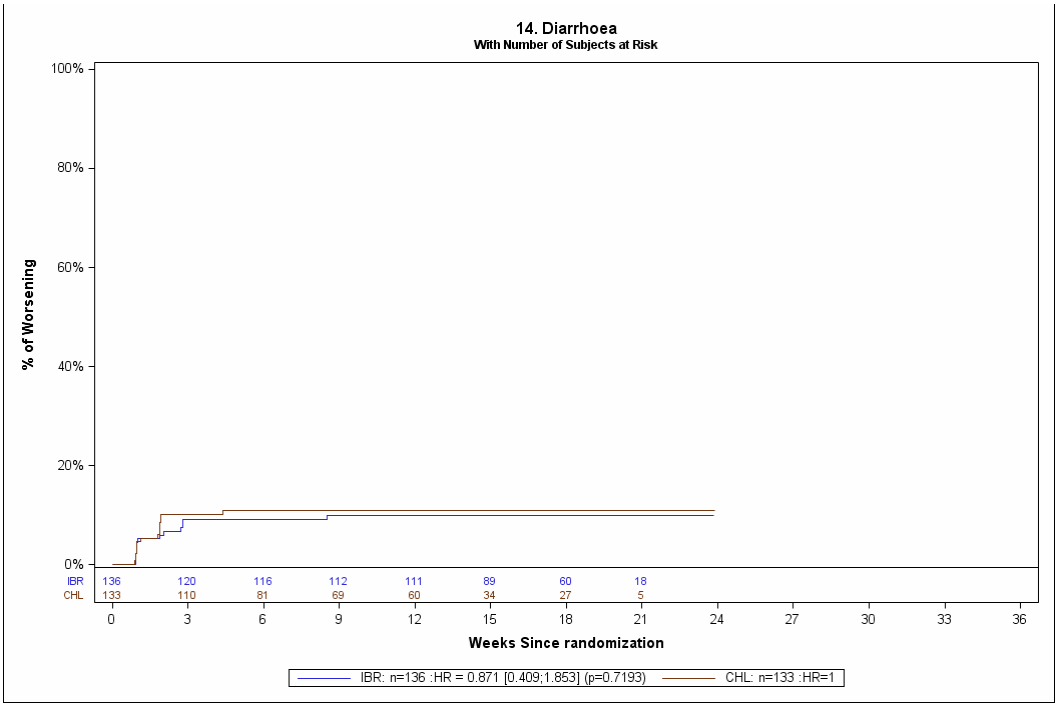
Quelle: [44]

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (Anstieg), EORTC QLQ-C30 MCID 10 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)



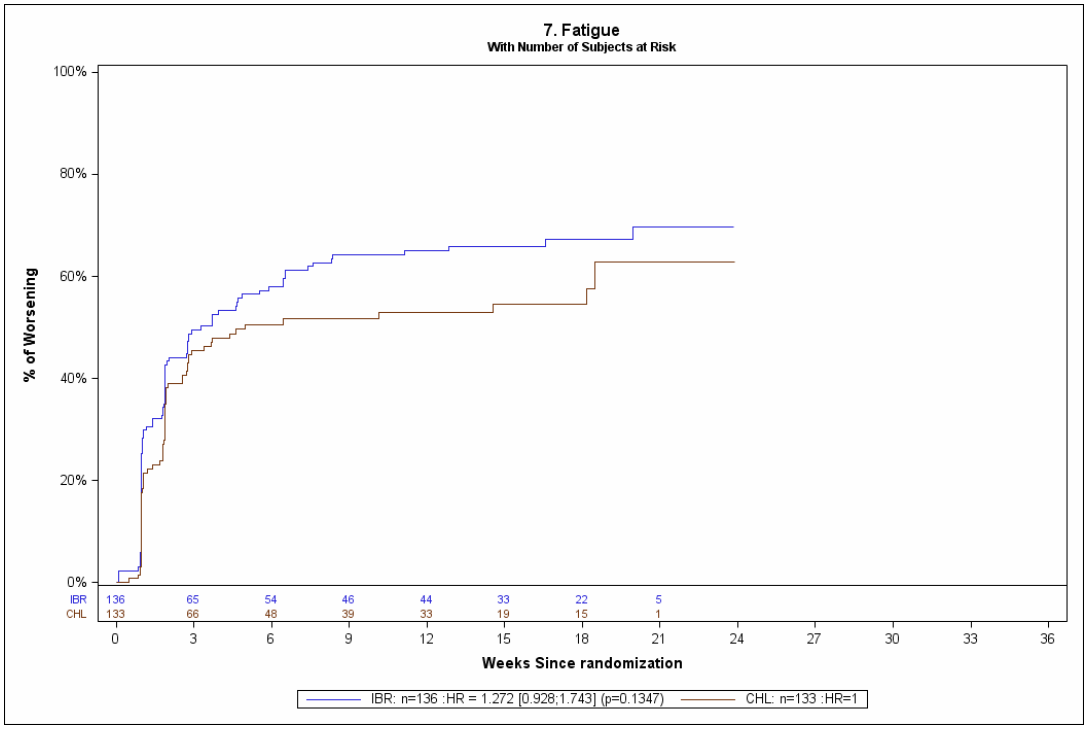
Quelle: [44]

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust (Anstieg), EORTC QLQ-C30 MCID 10 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)



Quelle: [44]

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (Senkung), EORTC QLQ-C30 MCID 10 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)



Quelle: [44]

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (Senkung), EORTC QLQ-C30 MCID 10 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Studienarm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)**	**Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)**	**Wert zur *Baseline* MW (± STD)**	**Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE**	**Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)**
Gesamtpopulation						
Fatigue						
Ibrutinib	136	129	28,94 (21,89)	-3,26 2,0	-5,63 (-9,30; -1,96); 0,0028	-0,25 (-0,49; 0,001)
Chlorambucil	133	125	30,40 (24,28)	2,37 2,06		
Übelkeit und Erbrechen						
Ibrutinib	136	129	3,62 (7,78)	0,87 0,96	-4,34 (-6,08; -2,60); < 0,0001	-0,39 (-0,64; -0,15)
Chlorambucil	133	125	8,93 (16,61)	5,21 1,01		

Studienarm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
Schmerz						
Ibrutinib	136	129	14,21 (22,16)	2,07 1,98	-1,29 (-4,93; 2,36); 0,49	-0,057 (-0,30; 0,19)
Chlorambucil	133	125	16,80 (24,46)	3,36 2,06		
Dyspnoe						
Ibrutinib	136	129	18,09 (24,30)	-7,37 1,97	-4,52 (-8,16; -0,87); 0,015	-0,20 (-0,45; 0,047)
Chlorambucil	133	125	18,13 (24,87)	-2,86 2,05		
Insomnie						
Ibrutinib	136	129	18,09 (26,57)	-9,33 2,15	-3,25 (-7,24; 0,74); 0,11	-0,13 (-0,38; 0,12)
Chlorambucil	133	125	26,33 (27,96)	-6,08 2,24		
Appetitlosigkeit						
Ibrutinib	136	129	11,11 (21,78)	-2,91 1,63	-5,13 (-8,09; -2,18); 0,0007	-0,28 (-0,52; -0,028)
Chlorambucil	133	125	13,33 (22,40)	2,22 1,69		
Obstipation						
Ibrutinib	136	129	8,27 (19,56)	-1,12 1,84	-1,57 (-4,98; 1,84); 0,37	-0,074 (-0,32; 0,17)
Chlorambucil	133	125	14,13 (21,28)	0,45 1,91		
Diarrhö						
Ibrutinib	136	128	13,021 (23,38)	6,47 1,43	2,38 (-0,24; 5,0); 0,075	0,15 (-0,10; 0,39)
Chlorambucil	133	125	6,93 (14,84)	4,10 1,50		
Finanzielle Schwierigkeiten						
Ibrutinib	136	129	9,044 (18,04)	1,09 1,70	0,23 (-2,91; 3,37); 0,89	0,012 (-0,23; 0,26)
Chlorambucil	133	125	9,6 (19,31)	0,86 1,77		

Studienarm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
„no go"-Population						
Fatigue						
Ibrutinib	40	38	31,579 (23,18)	-5,65 3,802	-9,636 (-16,20; -3,07); 0,0046	-0,43 (-0,89; 0,025)
Chlorambucil	41	38	34,503 (25,283)	3,99 3,48		
Übelkeit und Erbrechen						
Ibrutinib	40	38	3,07 (7,61)	-2,48 2,25	-4,81 (-8,92;-0,69); 0,023	-0,36 (-0,81; 0,098)
Chlorambucil	41	38	11,404 (20,91)	2,33 2,15		
Schmerz						
Ibrutinib	40	38	14,91 (25,049)	1,98 4,22	-3,026 (-9,97; -3,92); 0,39	-0,12 (-0,57; 0,33)
Chlorambucil	41	38	16,23 (22,086)	5,008 3,99		
Dyspnoe						
Ibrutinib	40	38	25,44 (26,21)	-11,29 4,16	-1,82 (-9,33; 5,67); 0,63	-0,073 (-0,52; 0,38)
Chlorambucil	41	38	21,93 (28,24)	-9,47 3,98		
Insomnie						
Ibrutinib	40	38	14,91 (24,13)	-7,19 3,50	-3,67 (-9,93; 2,59); 0,25	-0,17 (-0,62; 0,28)
Chlorambucil	41	38	24,56 (21,48)	-3,52 3,39		
Appetitlosigkeit						
Ibrutinib	40	38	14,04 (25,27)	1,093 3,37	-5,37 (-11,27; 0,54); 0,074	-0,27 (-0,72; 0,19)
Chlorambucil	41	38	18,42 (24,13)	6,46 3,19		
Obstipation						
Ibrutinib	40	38	8,77 (20,036)	0,34 4,27	-0,81 (-8,44; 6,82); 0,83	-0,032 (-0,48; 0,42)
Chlorambucil	41	38	14,91 (20,056)	1,15 4,041		

Studienarm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
Diarrhö						
Ibrutinib	40	38	7,018 (13,77)	4,30 2,57	0,56 (-4,18; 5,29); 0,82	0,035 (-0,41; 0,49)
Chlorambucil	41	38	9,65 (17,17)	3,74 2,52		
Finanzielle Schwierigkeiten						
Ibrutinib	40	38	5,26 (12,32)	-2,45 2,34	-0,39 (-4,48; 3,69); 0,85	-0,028 (-0,48; 0,42)
Chlorambucil	41	38	5,26 (12,32)	-2,057 2,27		

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g
LS Mean: *least square mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung
Quelle: [44]

Die Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz zeigte keine klinisch relevante Veränderung der anhand des EORT QLQ-C30 erhobenen Symptome in der Gesamt- und „no go“-Population.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

EQ-5D-5L Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von EQ-5D-5L

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115-CA	Erhebung beim ersten Prüfarztbesuch vor jeglicher Prozedur oder ärztlicher Behandlung, < 28 Tage vor Randomisierung, < 3 Tage vor Zyklus 1, Woche 4, Woche 8, ab Zyklus 3 alle 4 Wochen, ab Zyklus 13-25 alle 8 Wochen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit.* EQ-5D-5L: • Visuelle Analogskala (VAS): 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). • Berechnung eines *Utility Index Scores* mit UK-Populationsgewichten auf Basis folgender fünf Dimensionen • Mobilität • Selbstversorgung • allgemeine Tätigkeiten • Schmerz • Angst *Minimal Clinically Important Differences* (MCID): - Verbesserung/Verschlechterung um ≥sieben, acht, zehn oder zwölf Punkte zu jedem post-*Baseline* Assessment *Mittelwertdifferenzen:* • MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion mit Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenz als Hedges' g
MCID: *Minimal Clinically Important Differences* (minimale klinisch relevante Veränderung); Quelle: [58]	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 5Q-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PCYC-1115-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität somit unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EQ-5D-5L ist in Tabelle 4-46 dargestellt.

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

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

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

Die Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand des EQ-5D-5L *Utility Scores* und der EQ-VAS erhoben wurden, erfolgte anhand von Responderanalysen (Tabelle 4-47) und Analysen der mittleren Veränderung zur Baseline mit standardisierter mittlerer Differenz anhand des Hedges's g. (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-46: *Compliance* für den EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus	**Studienarm**	***Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)**			***Compliance* ITT-Population[b] n (%)**		
		Erwartet	**Erhalten**	**Fehlend**	**Erwartet**	**Erhalten**	**Fehlend**
Gesamtpopulation							
Baseline	Ibrutinib	136	131 (96,3)	5 (3,7)	136	131 (96,3)	5 (3,7)
	Chlorambucil	133	127 (95,5)	6 (4,5)	133	127 (95,5)	6 (4,5)
2	Ibrutinib	132	119 (90,2)	13 (9,8)	135	119 (88,1)	16 (11,9)
	Chlorambucil	130	114 (87,7)	16 (12,3)	133	114 (85,7)	19 (14,3)
3	Ibrutinib	134	122 (91,0)	12 (9,0)	135	122 (90,4)	13 (9,6)
	Chlorambucil	127	112 (88,2)	15 (11,8)	131	112 (85,5)	19 (14,5)
4	Ibrutinib	130	123 (94,6)	7 (5,4)	135	123 (91,1)	12 (8,9)
	Chlorambucil	124	113 (91,1)	11 (8,9	130	113 (86,9)	17 (13,1)
5	Ibrutinib	128	116 (90,6)	12 (9,4)	135	116 (85,9)	19 (14,1)
	Chlorambucil	119	109 (91,6)	10 (8,4)	130	109 (83,8)	21 (16,2)
6	Ibrutinib	128	122 (95,3)	6 (4,7)	134	122 (91,0)	12 (9,0)
	Chlorambucil	112	97 (86,6)	15 (13,4)	129	97 (75,2)	32 (24,8)
7	Ibrutinib	128	119 (93,0)	9 (7,0)	134	119 (88,8)	15 (11,2)
	Chlorambucil	93	79 (84,9)	14 (15,1)	129	79 (61,2)	50 (38,8)
8	Ibrutinib	126	122 (96,8)	4 (3,2)	133	122 (91,7)	11 (8,3)
	Chlorambucil	83	69 (83,1)	14 (16,9)	128	69 (53,9)	59 (46,1)
9	Ibrutinib	127	118 (92,9)	9 (7,1)	133	118 (88,7)	15 (11,3)
	Chlorambucil	93	75 (80,6)	18 (19,4)	127	75 (59,1)	52 (40,9)
10	Ibrutinib	127	123 (96,9)	4 (3,1)	133	123 (92,5)	10 (7,5)
	Chlorambucil	72	62 (86,1)	10 (13,9)	127	62 (48,8)	65 (51,2)
11	Ibrutinib	125	117 (93,6)	8 (6,4)	133	117 (88,0)	16 (12,0)
	Chlorambucil	71	59 (83,1)	12 (16,9)	126	59 (46,8)	67 (53,2)
12	Ibrutinib	122	116 (95,1)	6 (4,9)	133	116 (87,2)	17 (12,8)
	Chlorambucil	68	56 (82,4)	12 (17,6)	125	56 (44,8)	69 (55,2)
13	Ibrutinib	127	121 (95,3)	6 (4,7)	133	121 (91,0)	12 (9,0)
	Chlorambucil	81	65 (80,2)	16 (19,8)	125	65 (52,0)	60 (48,0)
15	Ibrutinib	125	116 (92,8)	9 (7,2)	133	116 (87,2)	17 (12,8)
	Chlorambucil	24	7 (29,2)	17(70,8)	123	7 (5,7)	116 (94,3)
17	Ibrutinib	126	116 (92,1)	10 (7,9)	133	116 (87,2)	17 (12,8)
	Chlorambucil	73	56 (76,7)	17 (23,2)	122	56 (45,9)	66 (54,1)
19	Ibrutinib	97	88 (90,7)	9 (9,3)	133	88 (66,2)	45 (33,8)
	Chlorambucil	12	6 (50,0)	6 (50,0)	121	6 (5,0)	115 (95,0)

Zyklus	**Studienarm**	***Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)**			***Compliance* ITT-Population[b] n (%)**		
		Erwartet	**Erhalten**	**Fehlend**	**Erwartet**	**Erhalten**	**Fehlend**
21	Ibrutinib	69	63 (91,3)	6 (8,7)	133	63 (47,4)	70 (52,6)
	Chlorambucil	38	29 (76,3)	9 (23,7)	119	29 (24,4)	90 (75,6)
23	Ibrutinib	35	32 (91,4)	3 (8,6)	133	32 (24,1)	101 (75,9)
	Chlorambucil	6	2 (33,3)	4 (66,7)	119	2 (1,7)	117 (98,3)
25	Ibrutinib	21	19 (90,5)	2 (9,5)	133	19 (14,3)	114 (85,7)
	Chlorambucil	11	7 (63,6)	4 (36,4)	117	7 (6,0)	110 (94,0)
„no go“-Population							
Baseline	Ibrutinib	40	38 (95,0)	2 (5,0)	40	38 (95,0)	2 (5,0)
	Chlorambucil	41	39 (95,1)	2 (4,9)	41	39 (95,1)	2 (4,9)
2	Ibrutinib	40	36 (90,0)	4 (10,0)	40	36 (90,0)	4 (10,0)
	Chlorambucil	40	32 (80,0)	8 (20,0)	41	32 (78,0)	9 (22,0)
3	Ibrutinib	40	35 (87,5)	5 (12,5)	40	35 (87,5)	5 (12,5)
	Chlorambucil	38	33 (86,8)	5 (13,2)	40	33 (82,5)	7 (17,5)
4	Ibrutinib	40	37 (92,5)	3 (7,5)	40	37 (92,5)	3 (7,5)
	Chlorambucil	37	33 (89,2)	4 (10,8)	39	33 (84,6)	6 (15,4)
5	Ibrutinib	39	35 (89,7)	4 (10,3)	40	35 (87,5)	5 (12,5)
	Chlorambucil	33	29 (87,9)	4 (12,1)	39	29 (74,4)	10 (25,6)
6	Ibrutinib	39	38 (97,4)	1 (2,6)	40	38 (95,0)	2 (5,0)
	Chlorambucil	32	27 (84,4)	5 (15,6)	38	27 (71,1)	11 (28,9)
7	Ibrutinib	39	34 (87,2)	5 (12,8)	40	34 (85,0)	6 (15,0)
	Chlorambucil	23	19 (82,6)	4 (17,4)	38	19 (50,0)	19 (50,0)
8	Ibrutinib	38	38 (100,0)	0 (0,0)	39	38 (97,4)	1 (2,6)
	Chlorambucil	22	20 (90,9)	2 (9,1)	38	20 (52,6)	18 (47,4)
9	Ibrutinib	38	35 (92,1)	3 (7,9)	39	35 (89,7)	4 (10,3)
	Chlorambucil	24	20 (83,3)	4 (16,7)	38	20 (52,6)	18 (47,4)
10	Ibrutinib	38	37 (97,4)	1 (2,6)	39	37 (94,9)	2 (5,1)
	Chlorambucil	19	16 (84,2)	3 (15,8)	38	16 (42,1)	22 (57,9)
11	Ibrutinib	38	36 (94,7)	2 (5,3)	39	36 (92,3)	3 (7,7)
	Chlorambucil	19	16 (84,2)	3 (15,8)	37	16 (43,2)	21 (56,8)
12	Ibrutinib	37	34 (91,9)	3 (8,1)	39	34 (87,2)	5 (12,8)
	Chlorambucil	19	15 (78,9)	4 (21,1)	37	15 (40,5)	22 (59,5)
13	Ibrutinib	39	37 (94,9)	2 (5,1)	39	37 (94,9)	2 (5,1)
	Chlorambucil	21	15 (71,4)	6 (28,6)	37	15 (40,5)	22 (59,5)

Zyklus	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
15	Ibrutinib	39	36 (92,3)	3 (7,7)	39	36 (92,3)	3 (7,7)
	Chlorambucil	4	1 (25,0)	3 (75,0)	36	1 (2,8)	35 (97,2)
17	Ibrutinib	38	36 (94,7)	2 (5,3)	39	36 (92,3)	3 (7,7)
	Chlorambucil	16	12 (75,0)	4 (25,0)	35	12 (34,3)	23 (65,7)
19	Ibrutinib	29	25 (86,2)	4 (13,8)	39	25 (64,1)	14 (35,9)
	Chlorambucil	1	1 (100,0)	0 (0,0)	35	1 (2,9)	34 (97,1)
21	Ibrutinib	22	19 (86,4)	3 (13,6)	39	19 (48,7)	20 (51,3)
	Chlorambucil	10	10 (100,0)	0 (0,0)	34	10 (29,4)	24 (70,6)
23	Ibrutinib	10	8 (80,0)	2 (20,0)	39	8 (20,5)	31 (79,5)
	Chlorambucil	1	0 (0,0)	1 (100,0)	34	0 (0,0)	34 (100,0)
25	Ibrutinib	7	6 (85,7)	1 (14,3)	39	6 (15,4)	33 (84,6)
	Chlorambucil	5	4 (80,0)	1 (20,0)	34	4 (11,8)	30 (88,2)

a: Die Compliance-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer.
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.
Quelle: [44]

Bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung lag die Rücklaufquote für den EQ-5D-5L-Fragebogen im Ibrutinib-Behandlungsarm in allen Zyklen über 90 %, im Chlorambucil-Behandlungsarm dagegen jeweils etwas geringer. Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population betrug im Chlorambucil-Arm bis zum siebten Zyklus mehr als 70 %. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 19 eine stabile Quote, die jeweils über 80 % lag. Die Teilnehmer, die im Verlauf der Studie verstarben, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Für die „no go“-Population betrug die *Compliance* bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung bis einschließlich Zyklus 11 mehr als 80 % unabhängig vom Studienarm. Im Ibrutinib-Behandlungsarm war sie auch darüber hinaus stabil, während im Kontrollarm stärkere Schwankungen zu verzeichnen waren. Bei Betrachtung der ITT-Population zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen Unterschiede. Die *Compliance-Rate* lag im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 jeweils über 80 %, wohingegen ein so hoher Rücklauf im Chlorambucil-Arm nur bis zum vierten Zyklus beobachtet werden konnte. Auch bei der „no go“-Population wurden die Teilnehmer, die im Verlauf der Studie verstarben, aus der ITT-Population herausgerechnet.

Der EQ-5D-5L ist ein weiteres Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einer visuellen Analogskala (VAS) und den fünf Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit.

Die Relevanzbewertung der beobachteten klinischen Änderungen wurde anhand von Responderanalysen und der mittleren Veränderung im Vergleich zu *Baseline* vorgenommen.

Für die Responderanalysen wurde eine MCID von 7, 8, 10 und 12 Punkten zur Bewertung der klinisch relevanten Veränderung der Symptome herangezogen. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung im Vergleich zur *Baseline* anhand einer MMRM-Analyse mit der Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenz als Hedges‘ g dargestellt.

Minimal Clinically Important Difference

Tabelle 4-47: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EQ-5D-5L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Gesamtpopulation									
Visuelle Analogskala, MCID 7 Punkte									
Ibrutinib	136	83 (61,0)	1,54 (0,95; 2,50) 0,079	4,6	1,15 (0,83; 1,59) 0,39	76 (55,9)	0,79 (0,48; 1,28) 0,34	8,2	0,77 (0,56; 1,057) 0,11
			1,21 (0,98; 1,50) 0,087				0,91 (0,74; 1,11) 0,39		
Chlorambucil	133	67 (50,4)	0,11 (-0,012; 0,23) 0,077	5,5		82 (61,7)	-0,058 (-0,18; 0,060) 0,34	4,3	
Visuelle Analogskala, MCID 8 Punkte									
Ibrutinib	136	82 (60,3)	1,54 (0,95; 2,50) 0,079	4,6	1,16 (0,84; 1,61) 0,37	70 (51,5)	0,75 (0,46; 1,21) 0,24	9,2	0,75 (0,54; 1,036) 0,080
			1,22 (0,98; 1,51) 0,087				0,88 (0,71; 1,090) 0,27		
Chlorambucil	133	66 (49,6)	0,11 (-0,012; 0,23) 0,077	7,4		78 (58,6)	-0,072 (-0,19; 0,047) 0,24	4,6	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Visuelle Analogskala, MCID 10 Punkte									
Ibrutinib	136	72 (52,9)	1,18 (0,73; 1,90) 0,51	8,3	1,00 (0,72; 1,41) 0,98	62 (45,6)	0,75 (0,47; 1,22) 0,25	n. e.	0,74 (0,53; 1,043) 0,085
Chlorambucil	133	65 (48,9)	1,083 (0,86; 1,37) 0,54	7,4		70 (52,6)	0,87 (0,68; 1,11) 0,27	6,4	
			0,041 (-0,079; 0,16) 0,50				-0,070 (-0,19; 0,049) 0,25		
Visuelle Analogskala, MCID 12 Punkte									
Ibrutinib	136	62 (45,6)	1,48 (0,91; 2,42) 0,11	18,9	1,14 (0,78; 1,66) 0,51	49 (36,0)	0,73 (0,45; 1,19) 0,21	n. e.	0,65 (0,44; 0,95) 0,026
Chlorambucil	133	48 (36,1)	1,26 (0,94; 1,69) 0,14	n. e.		58 (43,6)	0,83 (0,62; 1,11) 0,22	n. e.	
			0,095 (-0,022; 0,21) 0,11				-0,076 (-0,19; 0,041) 0,20		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
***Utility Score*, MCID 7 Punkte**									
Ibrutinib	136	78 (57,4)	1,69 (1,041; 2,73) 0,034 1,29 (1,018; 1,64) 0,038 0,13 (0,011; 0,25) 0,032	4,7	1,31 (0,93; 1,84) 0,12	79 (58,1)	0,95 (0,58; 1,54) 0,83 0,98 (0,80; 1,20) 0,90 -0,013 (-0,13; 0,11) 0,83	8,3	0,80 (0,58; 1,093) 0,16
Chlorambucil	133	59 (44,4)		22,0		79 (59,4)		4,6	
***Utility Score*, MCID 8 Punkte**									
Ibrutinib	136	77 (56,6)	1,69 (1,042; 2,73) 0,033 1,30 (1,018; 1,66) 0,038 0,13 (0,012; 0,25) 0,031	5,5	1,32 (0,94; 1,86) 0,11	78 (57,4)	0,92 (0,57; 1,49) 0,73 0,97 (0,79; 1,18) 0,81 -0,020 (-0,14; 0,097) 0,73	8,4	0,79 (0,58; 1,082) 0,14
Chlorambucil	133	58 (43,6)		22,0		79 (59,4)		4,6	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
***Utility Score*, MCID 12 Punkte**									
Ibrutinib	136	66 (48,5)	1,62 (0,99; 2,63) 0,053 1,32 (0,99; 1,75) 0,064 0,12 (-0,0005; 0,23) 0,051	16,6	1,29 (0,89; 1,87) 0,1	71 (52,2)	1,11 (0,69; 1,79) 0,67 1,052 (0,83; 1,33) 0,72 0,026 (-0,094; 0,15) 0,67	10,9	0,85 (0,61; 1,19) 0,35
Chlorambucil	133	49 (36,8)		22,0		66 (49,6)		7,8	
„no go“-Population									
Visuelle Analogskala, MCID 7 Punkte									
Ibrutinib	40	26 (65,0)	1,45 (0,59; 3,56); 0,41 1,16 (0,81; 1,65); 0,50 0,089 (-0,12; 0,30); 0,41	2,8	1,067 (0,61; 1,87); 0,82	27 (67,5)	1,20 (0,48; 2,999); 0,70 1,064 (0,78; 1,46); 0,82 0,041 (-0,17; 0,25); 0,70	5,1	0,90 (0,52; 1,54); 0,69
Chlorambucil	41	23 (56,1)		2,9		26 (63,4)		4,3	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Visuelle Analogskala, MCID 8 Punkte									
Ibrutinib	40	26 (65,0)	1,45 (0,59; 3,56); 0,41 1,16 (0,81; 1,65); 0,50 0,089 (-0,12; 0,30); 0,41	2,8	1,075 (0,61; 1,89); 0,80	26 (65,0)	1,45 (0,59; 3,56) 0,41 1,16 (0,81; 1,65) 0,50 0,089 (-0,12; 0,30) 0,41	5,1	1,007 (0,57; 1,77) 0,98
Chlorambucil	41	23 (56,1)		3,2		23 (56,1)		4,6	
Visuelle Analogskala, MCID 10 Punkte									
Ibrutinib	40	25 (62,5)	1,30 (0,54; 3,17) 0,56 1,11 (0,78; 1,60) 0,65 0,064 (-0,15; 0,28) 0,56	2,8	1,015 (0,58; 1,79) 0,96	22 (55,0)	1,056 (0,44; 2,53) 0,90 1,025 (0,69; 1,53) 1,00 0,013 (-0,20; 0,23) 0,90	6,5	
Chlorambucil	41	23 (56,1)		3,8		22 (53,7)		4,7	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
***Utility Score*, MCID 7 Punkte**									
Ibrutinib	40	24 (60,0)	2,34 (0,96; 5,71); 0,061 1,54 (0,97; 2,43); 0,077 0,21 (-0,0032; 0,42); 0,054	5,0	1,47 (0,78; 2,78); 0,23	27 (67,5)	1,33 (0,53; 3,31); 0,54 1,11 (0,80; 1,53); 0,65 0,065 (-0,14; 0,27); 0,54	6,5	0,95 (0,55; 1,64); 0,84
Chlorambucil	41	16 (39,0)		22,0		25 (61,0)		3,8	
***Utility Score*, MCID 8 Punkte**									
Ibrutinib	40	24 (60,0)	2,60 (1,061; 6,37); 0,037 1,64 (1,019; 2,64); 0,046 0,23 (0,023; 0,45); 0,030	5,0	1,58 (0,83; 3,01); 0,17	27 (67,5)	1,33 (0,53; 3,31); 0,54 1,11 (0,80; 1,53); 0,65 0,065 (-0,14; 0,27); 0,54	6,5	0,95 (0,55; 1,64); 0,84
Chlorambucil	41	15 (36,6)		22,0		25 (61,0)		3,8	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
***Utility Score*, MCID 12 Punkte**									
Ibrutinib	40	18 (45,0)	1,76 (0,71; 4,36); 0,22 1,42 (0,81; 2,520); 0,26 0,13 (-0,077; 0,34); 0,22	n. e.	1,21 (0,59; 2,49); 0,60	23 (57,5)	1,29 (0,54; 3,095); 0,57 1,12 (0,75; 1,68); 0,66 0,063 (-0,15; 0,28); 0,57	8,3	0,93 (0,51; 1,69); 0,81
Chlorambucil	41	13 (31,7)		22,0		21 (51,2)		5,7	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi2 Test
b: Basiert auf der Kaplan-Meier Methode
c: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen

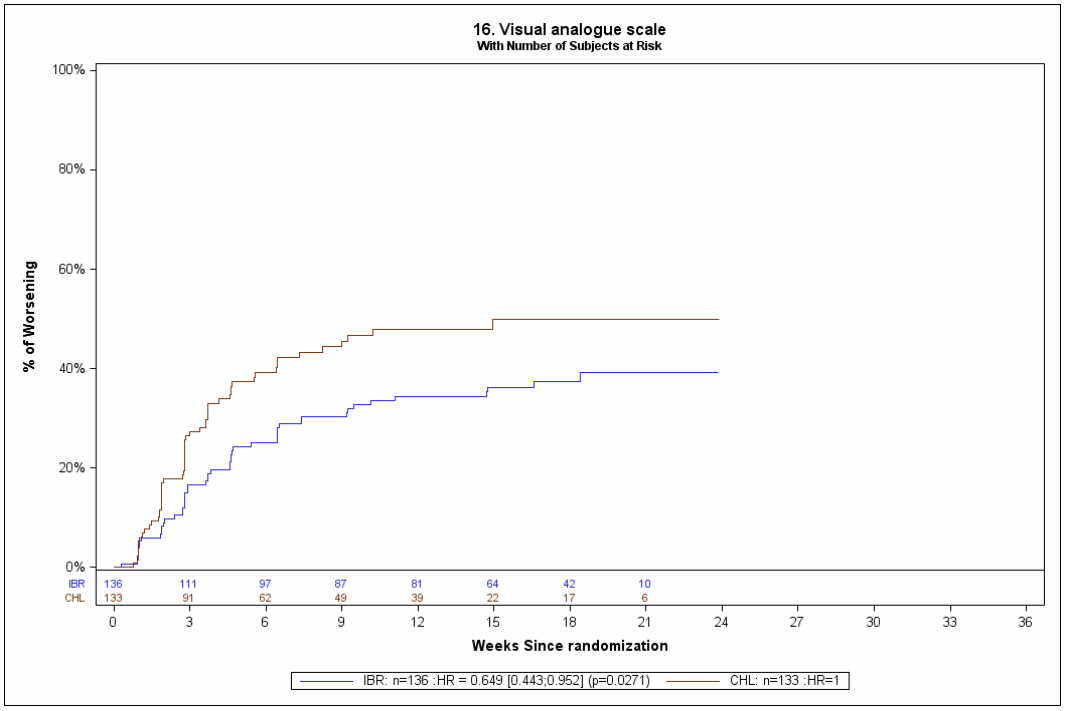
HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; .n b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n. e.; nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: [44]

Anhand von Subgruppenanalysen wurde festgestellt, dass kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur BSC-Teilpopulation (Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min) für den EQ-5D-5L (MCID-Analysen) vorlag (Tabelle 4-85, Tabelle 4-88). Für diesen Endpunkt werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet.

In der Studie PCYC-1115-CA sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala für eine MCID von sieben und acht Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-47). Bei einem Schwellenwert von zwölf Punkten war unter Ibrutinib-Therapie die Zeit bis zu einer Verschlechterung statistisch signifikant länger als im Chlorambucil-Arm [HR (95 %-KI): 0,65 (0,44; 0,95); p = 0,026].

Auf Basis des *Utility Scores* wurde für die MCID von sieben und acht Punkten eine statistisch signifikante Änderung zugunsten von Ibrutinib [MCID 7 Punkte: OR (95 %-KI): 1,69 (1,041; 2,73); p = 0,034; MCID 8 Punkte: OR (95 %-KI): 1,69 (1,042; 2,73); p = 0,033] beobachtet, d. h. für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung (57,4 % bzw. 56,6 %) trat häufiger eine klinisch relevante Verbesserung um sieben bzw. acht Punkte auf als bei Teilnehmern unter Behandlung mit Chlorambucil (44,4 % bzw. 43,6 %).



Quelle: [44]

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für VAS (Verschlechterung), EQ-5D-5L MCID 12 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Studienarm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)**	**Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)**	**Wert zur *Baseline* MW (± STD)**	**Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)**	**mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)**
Gesamtpopulation						
Utility Score						
Ibrutinib	136	129	0,80 (0,19)	0,001 0,018	0,039 (0,007; 0,071) 0,016	0,19 (-0,052; 0,44)
Chlorambucil	133	125	0,80 (0,17)	-0,038 0,018		
Beweglichkeit/Mobilität						
Ibrutinib	136	129	1,67 (0,94)	0,031 0,074	-0,11 (-0,24; 0,028) 0,12	-0,13 (-0,37; 0,12)
Chlorambucil	133	125	1,59 (0,85)	0,14 0,076		
Selbstversorgung						
Ibrutinib	136	129	1,17 (0,50)	0,10 0,049	-0,052 (-0,14; 0,037) 0,25	-0,093 (-0,34; 0,15)
Chlorambucil	133	125	1,18 (0,61)	0,15 0,051		
Alltägliche Tätigkeiten						
Ibrutinib	136	129	1,66 (0,89)	0,072 0,077	-0,16 (-0,30; -0,019) 0,026	-0,18 (-0,43; 0,066)
Chlorambucil	133	125	1,72 (0,89)	0,23 0,080		
Schmerz/körperliche Beschwerden						
Ibrutinib	136	129	1,67 (0,86)	-0,10 0,072	-0,10 (-0,23; 0,029) 0,13	-0,12 (-0,37; 0,12)
Chlorambucil	133	125	1,68 (0,84)	0,002 0,074		
Angst/Niedergeschlagenheit						
Ibrutinib	136	129	1,50 (0,77)	0,083 0,065	-0,11 (-0,23; 0,011) 0,074	-0,15 (-0,39; 0,10)
Chlorambucil	133	125	1,57 (0,78)	0,19 0,067		

Studienarm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
VAS						
Ibrutinib	136	129	75,12 (16,81)	1,52 1,46	4,59 (1,89; 7,30) 0,0009	0,27 (0,026; 0,52)
Chlorambucil	133	125	70,74 (18,067)	-3,074 1,52		
„no go“-Population						
Utility Score						
Ibrutinib	40					
Chlorambucil	41					
Beweglichkeit/Mobilität						
Ibrutinib	40	38	1,92 1,024	-0,107 0,15	-0,057 (-0,32; 0,202); 0,66	-0,065 (-0,52; 0,39)
Chlorambucil	41	38	1,82 0,96	-0,050 0,14		
Selbstversorgung						
Ibrutinib	40	38	1,29 0,61	0,17 0,12	-0,15 (-0,37; 0,066); 0,17	-0,21 (-0,66; 0,24)
Chlorambucil	41	38	1,32 0,78	0,33 0,12		
Alltägliche Tätigkeiten						
Ibrutinib	40	38	1,74 0,98	0,050 0,16	-0,28 (-0,58; 0,007); 0,056	-0,29 (-0,74; 0,16)
Chlorambucil	41	38	1,87 1,070	0,33 0,16		
Schmerz/körperliche Beschwerden						
Ibrutinib	40	38	1,66 0,78	-0,094 0,15	-0,16 (-0,41; 0,096); 0,22	-0,173 (-0,62; 0,28)
Chlorambucil	41	38	1,68 0,87	0,061 0,14		
Angst/Niedergeschlagenheit						
Ibrutinib	40	38	1,42 0,72	0,069 0,13	-0,100 (-0,33; 0,13); 0,39	-0,13 (-0,58; 0,32)
Chlorambucil	41	38	1,55 0,83	0,17 0,12		

Studienarm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
VAS						
Ibrutinib	40	38	74,026 16,83	0,85 3,46	5,95 (-0,23; 12,12); 0,059	0,28 (-0,17; 0,74)
Chlorambucil	41	38	67,79 21,99	-5,103 3,34		

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g

LS Mean: *least square mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: [44]

Keines der ermittelten Konfidenzintervalle der standardisierten mittleren Differenz (SMD) lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle, daher ist anhand der Mittelwertdifferenzen kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen sowohl für die Gesamt- als auch für die „no go“-Population feststellen.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

Hämatologische Verbesserung – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von hämatologischer Verbesserung

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115-CA	Hämatologische Verbesserung: Anhaltende hämatologische Verbesserung wird als hämatologische Verbesserung definiert, die kontinuierlich über einen Zeitraum von ≥ 56 Tagen ohne Bluttransfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren besteht. Mind. eines der folgenden Kriterien muss hierzu erfüllt sein: • Thrombozytenzahl: > 100.000/µL bei *Baseline*-Werten ≤ 100.000/µL oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur *Baseline* • Hämoglobin: > 11 g/dL bei *Baseline*–Werten ≤ 11 g/dL oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur *Baseline* • ANC > 1.500/µL bei *Baseline*–Werten ≤ 1.500/µL oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur *Baseline*. Häufigkeit und Zeit bis zur hämatologischen Verbesserung: • Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, mediane Zeit bis zur Verbesserung von ANC, Thrombozytenzahl und Hämoglobin-Wert • Anzahl der Studienteilnehmer mit Zytopenie zur *Baseline*, mediane Zeit bis zur Verbesserung von ANC, Thrombozytenzahl und Hämoglobin-Wert
ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten) Quelle: [43, 58]	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologische Verbesserung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes *hämatologische Verbesserung* erfolgte in der Studie PCYC-1115-CA durch ein Zentrallabor auf der Basis von objektiven und vorab festgelegten Kriterien anhand standardisierter Labordiagnostik. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Ein Abgleich von Studienprotokoll und Studienbericht ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, dieses Risiko wird jedoch durch die zentrale Untersuchung der Blutproben minimiert. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *hämatologische Verbesserung* als niedrig anzusehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für hämatologische Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl analysierter Studienteil-nehmer**	**Hämatologische Verbesserung n (%)**			
		n (%)	**OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[d]**	**Monate, Median**	**HR (95 %-KI); p-Wert[d]**
PCYC-1115-CA, Gesamtpopulation					
ANC					
ITT-Population					
Ibrutinib	136	45 (33,1)	4,20 (2,18; 8,12) < 0,0001 3,14 (1,81; 5,45) < 0,0001 0,23 (0,13; 0,32) 0,32	n. e.	3,21 (1,76; 5,85) < 0,0001
Chlorambucil	133	14 (10,5)		n. e.	
ITT-Population mit Zytopenie[a] zur *Baseline*					
Ibrutinib	10	10 (100)	n. b. (0,00; n. b.) 0,94 1,40 (0,88; 2,24) 0,15 0,29 (-0,049; 0,62) n. b.	0,6	2,49 (0,82; 7,59) 0,11
Chlorambucil	7	5 (71,4)		6,0	

Arm	Anzahl analysierter Studienteil-nehmer	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[d]	Monate, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[d]
Hämoglobin					
ITT-Population					
Ibrutinib	136	62 (45,6)	3,29 (1,92; 5,65) < 0,0001 2,25 (1,53; 3,295) < 0,0001 0,25 (0,15; 0,36) 0,36	18,5	2,16 (1,37; 3,40) 0,0009
Chlorambucil	133	27 (20,3)		n. e.	
ITT-Population mit Zytopenie[b] zur *Baseline*					
Ibrutinib	51	43 (84,3)	6,45 (2,56; 16,23) < 0,0001 1,86 (1,36; 2,54) < 0,0001 0,39 (0,22; 0,55) n. b.	3,7	2,44 (1,49; 4,021) 0,0004
Chlorambucil	55	25 (45,5)		11,8	
Thrombozyten					
ITT-Population					
Ibrutinib	136	37 (27,2)	2,94 (1,53; 5,67) 0,0013 2,41 (1,39; 4,18) 0,0011 0,16 (0,067; 0,25) n. b.	n. e.	2,26 (1,24; 4,13) 0,0079
Chlorambucil	133	15 (11,3)		n. e.	
ITT-Population mit Zytopenie[c] zur *Baseline*					
Ibrutinib	35	27 (77,1)	4,50 (1,52; 13,35) 0,0067 1,80 (1,13; 2,86) 0,0087 0,34 (0,11; 0,57) n. b.	2,8	2,12 (1,071; 4,19) 0,0311
Chlorambucil	28	12 (42,9)		11,3	

Arm	Anzahl analysierter Studienteil-nehmer	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[d]	Monate, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[d]
„no go“-Population					
ANC					
ITT-Population					
Ibrutinib	40	14 (35,0)	4,98 (1,47; 16,85); 0,0099 3,59 (1,29; 9,97); 0,0078 0,25 (0,079; 0,43); n. b.	n. e.	2,89 (0,95; 8,84); 0,062
Chlorambucil	41	4 (9,8)		n. e.	
ITT-Population mit Zytopenie[a] zur *Baseline*					
Ibrutinib	3	3 (100,0)	n. b. n. b. 0,95 2,00 (0,50; 7,997); 0,400 0,500 (-0,19; 1,00); n. b.	0,53	2,038 (0,21; 19,88); 0,54
Chlorambucil	2	1 (50,0)		n. e.	
Hämoglobin					
ITT-Population					
Ibrutinib	40	17 (42,5)	3,049 (1,13; 8,25); 0,028 2,18 (1,062; 4,47); 0,032 0,23 (0,035; 0,43); n. b.	n. e.	1,68 (0,71; 3,93); 0,24
Chlorambucil	41	8 (19,5)		18,37	
ITT-Population mit Zytopenie[b] zur *Baseline*					
Ibrutinib	17	13 (76,5)	7,89 (1,898; 32,82); 0,0045 2,62 (1,33; 5,16); 0,0044 0,47 (0,20; 0,74); n. b.	2,83	3,33 (1,32; 8,396); 0,0110
Chlorambucil	24	7 (29,2)		15,21	

Arm	Anzahl analysierter Studienteil-nehmer	Hämatologische Verbesserung n (%)			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[d]	Monate, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[d]
Thrombozyten					
ITT-Population					
Ibrutinib	40	12 (30,0)	3,086 (0,97; 9,79); 0,056	n. e.	1,91 (0,67; 5,51); 0,23
Chlorambucil	41	5 (12,2)	2,46 (0,95; 6,35); 0,060	n. e.	
			0,18 (0,0043; 0,35); n. b.		
ITT-Population mit Zytopenie[c] zur *Baseline*					
Ibrutinib	9	6 (66,7)	3,50 (0,55; 22,30); 0,19	1,48	2,070 (0,58; 7,36); 0,26
Chlorambucil	11	4 (36,4)	1,83 (0,74; 4,55); 0,37	7,56	
			0,30 (-0,12; 0,72); n. b.		

a: Zytopenie wird definiert als ANC zur *Baseline* ≤ 1.500/µL.
b: Zytopenie wird definiert als Hb zur *Baseline* ≤ 11 g/dL.
c: Zytopenie wird definiert als Thrombozytenzahl zur *Baseline* ≤ 100.000/µL.
d: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi2 Test. Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen

ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin; n. e.: nicht erreicht.

Quelle: [43] Table 14.2.5.1, 14.2.5.2, [44]

Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf Effektmodifikation des Endpunkts *hämatologisches Ansprechen* durch Alter und Nierenfunktion (Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min) (Tabelle 4-94). Für diesen Endpunkt werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet.

Eine anhaltende Verbesserung des ANC-Werts wurde in der Gesamtpopulation deutlich häufiger von Studienteilnehmern erreicht, die eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten als von Studienteilnehmern des Chlorambucil-Arms [OR (95 %-KI): 4,20 (2,18; 8,12); p < 0,0001]. Zudem wurde diese Verbesserung auch zu einem statistisch signifikant früheren Zeitpunkt erreicht [HR (95 %-KI): 3,21 (1,76; 5,85); p < 0,0001]. Von den Studienteilnehmern, die eine Zytopenie zur *Baseline* aufwiesen, erreichten sämtliche Teilnehmer des Ibrutinib-Arms eine Verbesserung des ANC-Werts im Studienverlauf gegenüber 71,4 % der Teilnehmer des Chlorambucil-Arms mit Zytopenie zur *Baseline.* Für diese „no go"-Population betrug das *Hazard Ratio* 2,49 [95 %-KI: 0,82; 7,59; p-Wert = 0,011].

Eine anhaltende Verbesserung des Hämoglobin-Werts mit einhergehender Transfusionsfreiheit von mindestens 56 Tagen wurde bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms im Falle der Gesamtpopulation häufiger [OR (95 %-KI): 3,29 (1,92; 5,65); p < 0,0001] und zu einem früheren Zeitpunkt erreicht als bei Studienteilnehmern des Chlorambucil-Arms [HR (95 %-KI): 2,16 (1,37; 3,40); p = 0,0009]. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Studienteilnehmer mit Zytopenie zur *Baseline* erreicht [HR (95 %-KI): 2,44 (1,49; 4,021); p = 0,0004].

Die Thrombozytenzahl verbesserte sich häufiger bei Studienteilnehmern unter Ibrutinib-Therapie als bei Teilnehmern des Chlorambucil-Arms [OR (95 %-KI): 2,94 (1,53; 5,67); p = 0,0013]. Zudem trat eine Verbesserung statistisch signifikant eher bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms ein [HR (95 %-KI): 2,26 (1,24; 4,13); p = 0,0079]. Von den Teilnehmern, die zur *Baseline* eine Zytopenie aufwiesen, zeigte ebenfalls ein größerer Anteil im Ibrutinib-Arm eine anhaltende Verbesserung der Thrombozytenzahl [OR (95 %-KI): 4,50 (1,52; 13,35); p = 0,0067]. Vergleichbar mit der Gesamtpopulation lag für diese Studienteilnehmer das HR bei 2,12 [95 %-KI: 1,071; 4,19); p = 0,031].

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Lebensqualität – FACIT-Fatigue - RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115-CA	Erhebung zur *Baseline*, Tag 1 der 28-Tage Zyklen 1-12, ab Zyklus 13 an Tag 1 jedes zweiten Zyklus bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung FACIT-Fatigue: • 13 Items zur Erhebung von Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue *Minimal Clinically Important Differences* (MCID): • Zeit bis zum Anstieg/Verbesserung um ≥ 3, 4 oder 6 Punkte zu jedem *post-Baseline* Assessment *Mittelwertdifferenzen:* • MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion mit Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenz als Hedges' g
Quelle: [43, 58]	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	nein	ja	ja	Ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur Lebensqualität somit unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. Die *Compliance*-Raten bezüglich der Erhebungsinstrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLC-C30 und EQ-5D-5L sind in Tabelle 4-39, Tabelle 4-46 und Tabelle 4-54 dargestellt.

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

Tabelle 4-54: Compliance für den FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus	**Studienarm**	***Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)**			***Compliance* ITT-Population[b] n (%)**		
		Erwartet	**Erhalten**	**Fehlend**	**Erwartet**	**Erhalten**	**Fehlend**
Gesamtpopulation							
Baseline	Ibrutinib	136	131 (96,3)	5 (3,7)	136	131 (96,3)	5 (3,7)
	Chlorambucil	133	127 (95,5)	6 (4,5)	133	127 (95,5)	6 (4,5)
2	Ibrutinib	132	120 (90,9)	12 (9,1)	135	120 (88,9)	15 (11,1)
	Chlorambucil	130	115 (88,5)	15 (11,5)	133	115 (85,5)	18 (13,5)
3	Ibrutinib	134	126 (94,0)	8 (6,0)	135	126 (93,3)	9 (6,7)
	Chlorambucil	127	112 (88,2)	15 (11,8)	131	112 (85,5)	19 (14,5)
4	Ibrutinib	130	125 (96,2)	5 (3,8)	135	125 (92,6)	10 (7,4)
	Chlorambucil	124	115 (92,7)	9 (7,3)	130	115 (88,5)	15 (11,5)
5	Ibrutinib	128	118 (92,2)	10 (7,8)	135	118 (87,4)	17 (12,6)
	Chlorambucil	119	109 (91,6)	10 (8,4)	130	109 (83,8)	21 (16,2)
6	Ibrutinib	128	123 (96,1)	5 (3,9)	134	123 (91,8)	11 (8,2)
	Chlorambucil	112	98 (87,5)	14 (12,5)	129	98 (76,0)	31 (24,0)
7	Ibrutinib	128	119 (93,0)	9 (7,0)	134	119 (88,8)	15 (11,2)
	Chlorambucil	93	79 (84,9)	14 (15,1)	129	79 (61,2)	50 (38,8)
8	Ibrutinib	126	122 (96,8)	4 (3,2)	133	122 (91,7)	11 (8,3)
	Chlorambucil	83	69 (93,1)	14 (16,9)	128	69 (53,9)	59 (46,1)
9	Ibrutinib	127	118 (92,9)	9 (7,1)	133	118 (88,7)	15 (11,3)
	Chlorambucil	93	75 (80,6)	18 (19,4)	127	75 (59,1)	52 (40,9)
10	Ibrutinib	127	123 (96,9)	4 (3,1)	133	123 (92,5)	10 (7,5)
	Chlorambucil	72	62 (86,1)	10 (13,9)	127	62 (48,8)	65 (51,2)

Zyklus	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
11	Ibrutinib	125	117 (93,6)	8 (6,4)	133	117 (88,0)	16 (12,0)
	Chlorambucil	71	59 (83,1)	12 (16,9)	126	59 (46,8)	67 (53,2)
12	Ibrutinib	122	116 (95,1)	6 (4,9)	133	116 (87,2)	17 (12,8)
	Chlorambucil	68	57 (83,8)	11 (16,2)	125	57 (45,6)	68 (54,4)
13	Ibrutinib	127	121 (95,3)	6 (4,7)	133	121 (91,0)	12 (9,0)
	Chlorambucil	81	65 (80,2)	16 (19,8)	125	65 (52,0)	60 (48,0)
15	Ibrutinib	125	118 (94,4)	7 (5,6)	133	118 (88,7)	15 (11,3)
	Chlorambucil	24	7 (29,2)	17 (70,8)	123	7 (5,7)	116 (94,3)
17	Ibrutinib	126	116 (92,1)	10 (7,9)	133	116 (87,2)	17 (12,8)
	Chlorambucil	73	56 (76,3)	17 (23,3)	122	56 (45,9)	66 (54,1)
19	Ibrutinib	97	88 (90,7)	9 (9,3)	133	88 (66,2)	45 (33,8)
	Chlorambucil	12	6 (50,0)	6 (50)	121	6 (5,0)	115 (95,0)
21	Ibrutinib	69	63 (91,3)	6 (8,7)	133	63 (47,4)	70 (52,6)
	Chlorambucil	38	29 (76,3)	9 (23,7)	119	29 (24,4)	90 (75,6)
23	Ibrutinib	35	32 (91,4)	3 (8,6)	133	32 (24,1)	101 (75,9)
	Chlorambucil	6	2 (33,3)	4 (66,7)	119	2 (1,7)	117 (98,3)
25	Ibrutinib	21	19 (90,5)	2 (9,5)	133	19 (14,3)	114 (85,7)
	Chlorambucil	11	7 (63,6)	4 (36,4)	117	7 (6,0)	110 (94,0)
„no go“-Population							
Baseline	Ibrutinib	40	38 (95,0)	2 (5,0)	40	38 (95,0)	2 (5,0)
	Chlorambucil	41	39 (95,1)	2 (4,9)	41	39 (95,1)	2 (4,9)
2	Ibrutinib	40	37 (92,5)	3 (7,5)	40	37 (92,5)	3 (7,5)
	Chlorambucil	40	33 (82,5)	7 (17,5)	41	33 (80,5)	8 (19,5)
3	Ibrutinib	40	37 (92,5)	3 (7,5)	40	37 (92,5)	3 (7,5)
	Chlorambucil	38	33 (86,8)	5 (13,2)	40	33 (82,5)	7 (17,5)
4	Ibrutinib	40	39 (97,5)	1 (2,5)	40	39 (97,5)	1 (2,5)
	Chlorambucil	37	34 (91,9)	3 (8,1)	39	34 (87,2)	5 (12,8)
5	Ibrutinib	39	35 (89,7)	4 (10,3)	40	35 (87,5)	5 (12,5)
	Chlorambucil	33	29 (87,9)	4 (12,1)	39	29 (74,4)	10 (25,6)
6	Ibrutinib	39	38 (97,4)	1 (2,6)	40	38 (95,0)	2 (5,0)
	Chlorambucil	32	28 (87,5)	4 (12,5)	38	28 (73,7)	10 (26,3)
7	Ibrutinib	39	34 (87,2)	5 (12,8)	40	34 (85,0)	6 (15,0)
	Chlorambucil	23	19 (82,6)	4 (17,4)	38	19 (50,0)	19 (50,0)

Zyklus	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
8	Ibrutinib	38	38 (100,0)	0 (0,0)	39	38 (97,4)	1 (2,6)
	Chlorambucil	22	20 (90,9)	2 (9,1)	38	20 (52,6)	18 (47,4)
9	Ibrutinib	38	35 (92,1)	3 (7,9)	39	35 (89,7)	4 (10,3)
	Chlorambucil	24	20 (83,3)	4 (16,7)	38	20 (52,6)	18 (47,4)
10	Ibrutinib	38	37 (97,4)	1 (2,6)	39	37 (94,9)	2 (5,1)
	Chlorambucil	19	16 (84,2)	3 (15,8)	38	16 (42,1)	22 (57,9)
11	Ibrutinib	38	36 (94,7)	2 (5,3)	39	36 (92,3)	3 (7,7)
	Chlorambucil	19	16 (84,2)	3 (15,8)	37	16 (43,2)	21 (56,8)
12	Ibrutinib	37	34 (91,9)	3 (8,1)	39	34 (87,2)	5 (12,8)
	Chlorambucil	19	15 (78,9)	4 (21,1)	37	15 (40,5)	22 (59,5)
13	Ibrutinib	39	37 (94,9)	2 (5,1)	39	37 (94,9)	2 (5,1)
	Chlorambucil	21	15 (71,4)	6 (28,6)	37	15 (40,5)	22 (59,5)
15	Ibrutinib	39	37 (94,9)	2 (5,1)	39	37 (94,9)	2 (5,1)
	Chlorambucil	4	1 (25,0)	3 (75,0)	36	1 (2,8)	35 (97,2)
17	Ibrutinib	38	36 (94,7)	2 (5,3)	39	36 (92,3)	3 (7,7)
	Chlorambucil	16	12 (75,0)	4 (25,0)	35	12 (34,3)	23 (65,7)
19	Ibrutinib	29	25 (86,2)	4 (13,8)	39	25 (64,1)	14 (35,9)
	Chlorambucil	1	1 (100,0)	0 (0,0)	35	1 (2,9)	34 (97,1)
21	Ibrutinib	22	19 (86,4)	3 (13,6)	39	19 (48,7)	20 (51,3)
	Chlorambucil	10	10 (100,0)	0 (0,0)	34	10 (29,4)	24 (70,6)
23	Ibrutinib	10	8 (80,0)	2 (20,0)	39	8 (20,5)	31 (79,5)
	Chlorambucil	1	0 (0,0)	1 (100,0)	34	0 (0,0)	34 (100,0)
25	Ibrutinib	7	6 (85,7)	1 (14,3)	39	6 (15,4)	33 (84,6)
	Chlorambucil	5	4 (80,0)	1 (20,0)	34	4 (11,8)	30 (88,2)

a: Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer.
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.
Quelle: [44]

In der Studie PCYC-1115-CA betrug die *Compliance*-Rate des FACIT-Fatigue-Fragebogens für die Population unter Behandlung im Ibrutinib-Arm für alle Zyklen stets über 80 %. Im Chlorambucil-Behandlungsarm lag der Rücklauf von Studienbeginn bis zum Zyklus 13 bei über 80 %, ab Zyklus 15 war eine deutliche Abnahme zu beobachten. Bei Berücksichtigung der ITT-Population war die Rücklaufquote für den FACIT-Fatigue bis Zyklus 6 in beiden Behandlungsarmen mit über 80 % hoch. Danach zeigte sich im Chlorambucil-Behandlungsarm eine deutliche Verminderung, während die Rücklaufquote im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 stabil blieb. Es ist zu berücksichtigen, dass die Teilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

In der „no go“-Population war die *Compliance* für die Studienteilnehmer unter Behandlung bis Zyklus 13 stabil und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population waren größere Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen. Während im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 der Rücklauf teils deutlich über 80 % lag, konnte dies im Kontrollarm nur bis zum fünften Zyklus beobachtet werden.

Die Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand des FACIT-Fatigue erhoben wurden, erfolgte anhand von Responderanalysen (Tabelle 4-55) dazu wurde eine Analyse der Studienteilnehmer mit Veränderungen um mind. 3, 4 bzw. 6 Punkte der Skala durchgeführt und die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung oder Verbesserung um die jeweilige MCID sowie die mittlere Veränderung zur Baseline mit standardisierter mittlerer Differenz anhand des Hedges’s g untersucht (Tabelle 4-56).

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (FACIT-Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 3 Punkte, 4 Punkte, 6 Punkte

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Gesamtpopulation									
MCID 3 Punkte									
Ibrutinib	136	84 (61,8)	1,41 (0,87; 2,29) 0,17	4,0	1,079 (0,77; 1,48) 0,64	84 (61,8)	0,67 (0,40; 1,12) 0,12	6,5	0,75 (0,56; 1,009) 0,058
			1,16 (0,94; 1,42) 0,18				0,87 (0,74; 1,038) 0,16		
Chlorambucil	133	71 (53,4)	0,084 (-0,034; 0,20) 0,16	4,7		94 (70,7)	-0,089 (-0,20; 0,023) 0,12	3,7	
MCID 4 Punkte									
Ibrutinib	136	77 (56,6)	1,37 (0,85; 2,21) 0,20	6,5	1,090 (0,78; 1,52) 0,61	79 (58,1)	0,84 (0,51; 1,36) 0,47	7,3	0,83 (0,61; 1,14) 0,25
			1,16 (0,92; 1,46) 0,22				0,93 (0,77; 1,13) 0,53		
Chlorambucil	133	65 (48,9)	0,077 (-0,042; 0,20) 0,20	8,3		83 (62,4)	-0,043 (-0,16; 0,074) 0,47	4,6	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
MCID 6 Punkte									
Ibrutinib	136	58 (42,6)	1,16 (0,71; 1,88) 0,55	n. e.	1,062 (0,73; 1,55) 0,75	68 (50,0)	0,90 (0,56; 1,45) 0,67	13,0	0,83 (0,59; 1,16) 0,27
Chlorambucil	133	52 (39,1)	1,091 (0,82; 1,46) 0,62	n. e.		70 (52,6)	0,95 (0,75; 1,20) 0,72	6,5	
			0,035 (-0,082; 0,15) 0,55				-0,026 (-0,15; 0,093) 0,67		
„no go“-Population									
MCID 3 Punkte									
Ibrutinib	40	31 (77,5)	3,62 (1,38; 9,47) 0,0088	2,0	1,627 (0,923; 2,867); 0,0923	26 (65,0)	0,52 (0,20; 1,40) 0,20	6,5	0,58 (0,34; 0,98) 0,041
Chlorambucil	41	20 (48,8)	1,59 (1,11; 2,27) 0,011	4,6		32 (78,0)	0,83 (0,63; 1,10) 0,23	2,9	
			0,29 (0,087; 0,49) 0,0050				-0,13 (-0,33; 0,064) 0,19		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
MCID 4 Punkte									
Ibrutinib	40	28 (70,0)	3,29 (1,32; 8,25) 0,011 1,69 (1,11; 2,56) 0,014	2,4	1,75 (0,95; 3,21); 0,073	25 (62,5)	0,77 (0,31; 1,94); 0,58 0,92 (0,67; 1,26) 0,65	7,6	0,70 (0,41; 1,21) 0,20
Chlorambucil	41	17 (41,5)	0,29 (0,078; 0,49) 0,0069	18,2		28 (68,3)	-0,058 (-0,27; 0,15) 0,584	3,7	
MCID 6 Punkte									
Ibrutinib	40	21 (52,5)	2,38 (0,96; 5,88) 0,060 1,66 (0,97; 2,83) 0,073	8,9	1,68 (0,84; 3,37); 0,14	22 (55,0)	1,056 (0,44; 2,53) 0,90 1,025 (0,69; 1,53) 1,00	9,2	0,78 (0,43; 1,42) 0,42
Chlorambucil	41	13 (31,7)	0,21 (-0,0024; 0,41) 0,053	n. e.		22 (53,7)	0,013 (-0,20; 0,23) 0,90	4,3	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi2 Test
b: Basiert auf der Kaplan-Methode
c: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MCID: *Minimally Clinical Important Difference*; n. e.: nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

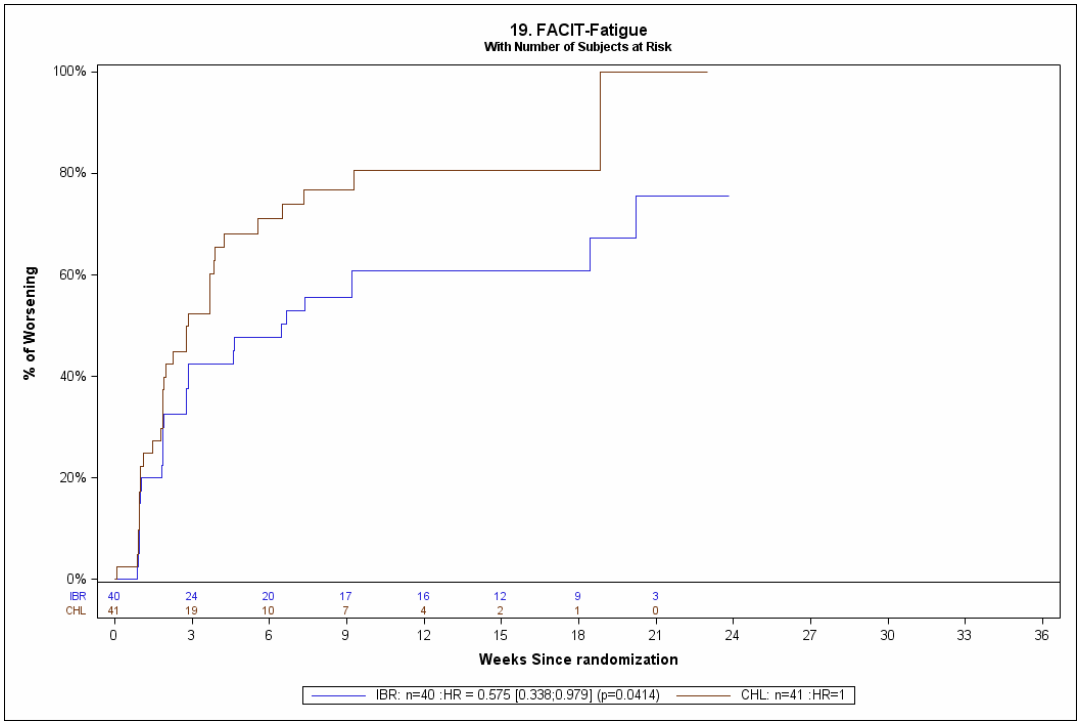
Quelle: [44]

Für die „no go“-Population ergab die Subgruppenanalyse einen Beleg für Effektmodifikation des Endpunkts *FACIT*-Fatigue (MCID-Verbesserung) durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population (Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min) (p = 0,021; Tabelle 4-97). Für den Endpunkt FACIT-Fatigue MCID-Verbesserung werden daher die Ergebnisse der „no go“-Population zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue MCID-Verschlechterung wurde kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation gefunden. Hierfür werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet.

Teilnehmer der „no go“-Population zeigten statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens drei Punkte [OR (95 %-KI): 3,62 (1,38; 9,47); p = 0,0088]. Diese Beobachtung konnte auch bestätigt werden, wenn ein Schwellenwert von vier und sechs Punkten der Auswertung zugrunde gelegt wurde.

Für die Gesamtpopulation wurde auf Basis der Responderanalysen unter Anwendung der Schwellenwerte drei, vier und sechs zur Bestimmung der klinischen Relevanz für die Gesamtpopulation ersichtlich, dass die Art der Therapie keinen Einfluss auf die klinischrelevante Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Fragebogens hatte. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen messbar.



Quelle: [44]

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für FACIT-Fatigue (Verschlechterung) MCID 3 („no go“-Population, 18 Monate *Follow-up*)

Mittelwertdifferenzen - MMRM-Analyse

Tabelle 4-56: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

FACIT-Fatigue	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)**	**Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)**	**Wert zur *Baseline* MW (± STD)**	**Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)**	**Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert**	**Standard-isierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)**
Gesamtpopulation						
Ibrutinib	136	129	39,93 (9,49)	0,58 (0,89)	2,77 (1,13; 4,41) 0,0010	0,27 (0,023; 0,52)
Chlorambucil	133	125	37,52 (10,40)	-2,19 (0,93)		
„no go“-Population						
Ibrutinib	40	38	38,42 (9,82)	1,25 (1,80)	4,029 (0,98; 7,082); 0,011	0,38 (-0,078; 0,83)
Chlorambucil	41	38	36,18 (12,20)	-2,78 (1,69)		

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode
b: Dargestellt anhand von Hedges` g

LS Mean: *least square mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung

Quelle: [44]

Keines der ermittelten Konfidenzintervalle der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle. Die Analyse der Veränderungen der Punktwerte auf der FACIT-Fatigue-Skala anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie PCYC-1115-CA.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen– RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115-CA	EORTC QLQ-C30: 30 Fragen, aufgeteilt auf • 5 funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • 1 globale Skala (allgemeiner Gesundheitszustand) • 3 multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • 6 single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) *Minimal Clinically Important Differences* (MCID): • Zeit bis zum Anstieg/Verbesserung um ≥ 10, 15 oder 20 Punkte zu jedem *post-Baseline* Assessment *Mittelwertdifferenzen:* • MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion mit Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenz als Hedges' g
Quelle: [43, 58]	

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	nein	ja	ja	Ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur Lebensqualität somit nicht verblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLC-C30 ist in Tabelle 4-39 dargestellt.

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

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

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

Die Beschreibung der Compliance für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfolgte in Abschnitt 4.3.1.3.1.2, Tabelle 4-39.

In Tabelle 4-59, Tabelle 4-60, Tabelle 4-61 sind die Ergebnisse der EORTC-QLQ C30 Funktionsskalen zusammengefasst. Dargestellt ist eine Analyse der Studienteilnehmer mit Veränderungen um mind. 10, 15 bzw. 20 Punkte der Skala und die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung oder Verbesserung um die jeweilige MCID sowie die mittlere Veränderung zur *Baseline* mit standardisierter mittlerer Differenz anhand des *Hedges's g.*

Minimal Clinically Important Difference (MCID)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Gesamtpopulation									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
Ibrutinib	136	82 (60,3)	1,64 (1,01; 2,66) 0,046 1,25 (1,003; 1,57) 0,051	4,9	1,21 (0,87; 1,68) 0,26	73 (53,7)	0,82 (0,50; 1,32) 0,41 0,92 (0,74, 1,13) 0,46	9,5	0,77 (0,56; 1,056) 0,10
Chlorambucil	133	64 (48,1)	0,12 (0,0035; 0,24) 0,044	9,2		78 (58,6)	-0,050 (-0,17; 0,069) 0,41	5,4	
Rollenfunktion									
Ibrutinib	136	56 (41,2)	0,99 (0,61; 1,61) 0,98 1,00 (0,75; 1,32) 1,00	n. e.	0,92 (0,63; 1,33) 0,65	84 (61,8)	1,01 (0,61; 1,64) 0,99 1,00 (0,83; 1,21) 1,00	6,5	0,94 (0,69; 1,28) 0,70
Chlorambucil	133	55 (41,1)	-0,002 (-0,12; 0,12) 0,98	22,1		82 (61,7)	0,001 (-0,12; 0,12) 0,99	4,6	

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Emotionales Befinden									
Ibrutinib	136	54 (39,7)	1,43 (0,86; 2,36) 0,17 1,26 (0,91; 1,74) 0,20 0,081 (-0,033; 0,20) 0,16	n. e.	1,18 (0,79; 1,77) 0,42	57 (41,9)	0,88 (0,54; 1,42) 0,60 0,93 (0,71; 1,22) 0,62 -0,032 (-0,15; 0,086) 0,60	n. e.	0,73 (0,51; 1,053) 0,093
Chlorambucil	133	42 (31,6)		n. e.		60 (45,1)		11,7	
Physische Funktion									
Ibrutinib	136	59 (43,4)	1,23 (0,76; 2,01) 0,40 1,13 (0,85; 1,51) 0,46 0,050 (-0,067; 0,17) 0,40	n. e.	1,073 (0,74; 1,56) 0,72	68 (50,0)	0,90 (0,56; 1,45) 0,67 0,95 (0,75; 1,20) 0,72 -0,026 (-1,46; 0,093) 0,067	12,6	0,86 (0,62; 1,20) 0,38
Chlorambucil	133	51 (38,3)		n. e.		70 (52,6)		8,2	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Kognitive Funktion									
Ibrutinib	136	53 (39,0)	0,96 (0,59; 1,57) 0,88	n. e.	0,88 (0,60; 1,29) 0,52	81 (59,6)	1,038 (0,64; 1,69) 0,88	7,3	0,86 (0,63; 1,18) 0,35
Chlorambucil	133	53 (39,8)	0,98 (0,73; 1,32) 0,90	n. e.		78 (58,6)	1,016 (0,83; 1,24) 0,90	5,8	
			-0,009 (-0,13; 0,11) 0,88				0,009 (-0,11; 0,13) 0,88		
Soziale Funktion									
Ibrutinib	136	45 (33,1)	1,071 (0,64; 1,79) 0,79	n. e.	1,027 (0,67; 1,57) 0,90	78 (57,4)	0,81 (0,497; 1,32) 0,398	6,5	0,78 (0,57; 1,059) 0,11
Chlorambucil	133	42 (31,6)	1,048 (0,74; 1,48) 0,80	n. e.		83 (62,4)	0,92 (0,76; 1,12) 0,46	4,6	
			0,015 (-0,097; 0,13) 0,79				-0,051 (-0,17; 0,067) 0,397		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
„no go“-Population									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
Ibrutinib	40	28 (70,0)	3,29 (1,32; 8,25) 0,011	3,7	1,76 (0,96; 3,21) 0,068	22 (55,0)	0,63 (0,26; 1,55) 0,32	8,3	0,61 (0,35; 1,082) 0,092
Chlorambucil	41	17 (41,5)	1,69 (1,11; 2,56) 0,014	18,4		27 (65,9)	0,84 (0,59; 1,19) 0,37	3,7	
Rollenfunktion									
Ibrutinib	40	21 (52,2)	0,29 (0,078; 0,49) 0,0069	11,1	0,97 (0,52; 1,81) 0,92	28 (70,0)	-0,011 (-0,32; 0,10) 0,32	6,0	1,013 (0,59; 1,74) 0,96
Chlorambucil	41	19 (46,3)	1,28 (0,54; 3,063) 0,58	18,3		25 (61,0)	1,49 (0,59; 3,76) 0,39	4,4	
Emotionales Befinden									
Ibrutinib	40	18 (45,0)	1,13 (0,73; 1,76) 0,66	n. e.	1,31 (0,64; 2,70); 0,46	14 (35,0)	1,15 (0,84; 1,58) 0,49	n. e.	0,67 (0,32; 1,37); 0,27
Chlorambucil	41	19 (46,3)	0,062 (-0,16; 0,28) 0,58	18,3		25 (61,0)	0,090 (-0,12; 0,30) 0,39	4,4	
			1,76 (0,71; 4,36) 0,22				0,84 (0,34; 2,076) 0,71		
			1,42				0,90		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Chlorambucil	41	13 (31,7)	(0,81; 2,50) 0,26 0,13 (-0,077; 0,34) 0,22	n. e.		16 (39,0)	(0,51; 1,59) 0,82 -0,04 (-0,25; 0,17) 0,70	n. e.	
Physische Funktion									
Ibrutinib	40	19 (47,5)	1,16 (0,48; 2,77) 0,75 1,082 (0,67; 1,74) 0,83	n. e	0,94 (0,49; 1,80) 0,85	23 (57,5)	0,96 (0,40; 2,32) 0,93 0,98 (0,68; 1,42) 1,00	7,5	0,87 (0,49; 1,54); 0,63
Chlorambucil	41	18 (43,9)	0,036 (-0,18; 0,25) 0,75	14,7		24 (58,5)	-0,010 (-0,23; 0,21) 0,93	8,2	
Kognitive Funktion									
Ibrutinib	40	17 (42,5)	1,28 (0,53; 3,13) 0,59 1,16 (0,68; 2,00) 0,65	n. e	0,96 (0,48; 1,94) 0,92	28 (70,0)	1,35 (0,53; 3,41) 0,53 1,10 (0,81; 1,50) 0,64	7,4	0,87 (0,51; 1,48) 0,60
Chlorambucil	41	15 (36,6)	0,059 (-0,15; 0,27) 0,59	n. e		26 (63,4)	0,066 (-0,14; 0,27) 0,53	4,7	
Soziale Funktion									

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Ibrutinib	40	16 (40,0)	1,44 (0,58; 3,58) 0,44 1,26 (0,70; 2,27) 0,49 0,083 (-0,13; 0,29) 0,44	n. e	1,27 (0,61; 2,65) 0,52	26 (65,0)	0,77 (0,30; 1,96) 0,58 0,92 (0,68; 1,24) 0,64 -0,057 (-0,26; 0,15) 0,58	6,5	0,62 (0,37; 1,07) 0,084
Chlorambucil	41	13 (31,7)		n. e		29 (70,7)		3,7	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi^2 Test
b: Basiert auf der Kaplan-Meier Methode
c: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen

HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n. e.; nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: [44]

Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Gesamtpopulation									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
Ibrutinib	136	82 (60,3)	1,64 (1,010;2,66) 0,046	4,9	1,21 (0,87; 1,68) 0,26	73 (53,7)	0,82 (0,50; 1,32) 0,41	9,5	0,77 (0,56; 1,056) 0,10
Chlorambucil	133	64 (48,1)	1,25 (1,003; 1,57) 0,051	9,2		78 (58,6)	0,92 (0,74; 1,13) 0,46	5,4	
			0,12 (0,0035; 0,24) 0,044				-0,050 (-0,17; 0,069) 0,41		
Rollenfunktion									
Ibrutinib	136	56 (41,2)	0,99 (0,61; 1,61) 0,98	n. e.	0,92 (0,63; 1,33) 0,65	84 (61,8)	1,00 (0,61; 1,64) 0,99	6,5	0,94 (0,69; 1,28) 0,70
Chlorambucil	133	55 (41,4)	1,00 (0,75; 1,32) 1,00	22,1		82 (61,7)	1,00 (0,83; 1,21) 1,00	4,6	
			-0,002 (-0,12; 0,12) 0,98				0,001 (-0,12; 0,12) 0,99		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Emotionales Befinden									
Ibrutinib	136	54 (39,7)	1,43 (0,86; 2,36) 0,17 1,26 (0,91; 1,74) 0,20 0,081 (-0,033; 0,20) 0,16	n. e.	1,18 (0,79; 1,77) 0,42	57 (41,9)	0,88 (0,54; 1,42) 0,60 0,93 (0,71; 1,22) 0,62 -0,032 (-0,15; 0,086) 0,60	n. e.	0,73 (0,51; 1,053) 0,093
Chlorambucil	133	42 (31,6)		n. e.		60 (45,1)		11,7	
Physische Funktion									
Ibrutinib	136	39 (28,7)	1,83 (1,025; 3,25) 0,041 1,59 (1,014; 2,49) 0,044 0,11 (0,0061; 0,21) 0,038	n. e.	1,49 (0,89; 2,48) 0,13	54 (39,7)	1,13 (0,69; 1,85) 0,63 1,078 (0,80; 1,46) 0,71 0,029 (-0,088; 0,15) 0,63	n. e.	0,95 (0,64; 1,40) 0,79
Chlorambucil	133	24 (18,0)		n. e.		49 (36,8)		18,4	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Kognitive Funktion									
Ibrutinib	136	53 (39,0)	0,96 (0,59; 1,57) 0,88	n. e.	0,88 (0,60; 1,29) 0,52	81 (59,6)	1,038 (0,64; 1,69) 0,88	7,3	0,86 (0,63; 1,18) 0,35
Chlorambucil	133	53 (39,8)	0,98 (0,73; 1,32) 0,90	n. e.		78 (58,6)	1,016 (0,83; 1,24) 0,90	5,8	
			-0,009 (-0,13; 0,11) 0,88				0,009 (-0,11; 0,13) 0,88		
Soziale Funktion									
Ibrutinib	136	45 (33,1)	1,071 (0,64; 1,79) 0,79	n. e.	1,027 (0,67; 1,57) 0,90	78 (57,4)	0,81 (0,50; 1,32) 0,40	6,5	0,77 (0,57; 1,055) 0,11
Chlorambucil	133	42 (31,6)	1,048 (0,74; 1,48) 0,80	n. e.		83 (62,4)	0,92 (0,76; 1,12) 0,46	4,6	
			0,015 (-0,097; 0,13) 0,79				-0,051 (-0,17; 0,067) 0,40		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
„no go“-Population									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
Ibrutinib	40	28 (70,0)	3,29 (1,32; 8,25) 0,011	3,7	1,76 (0,96; 3,21) 0,068	22 (55,0)	0,63 (0,25; 1,55) 0,32	8,3	0,61 (0,35; 1,082) 0,092
Chlorambucil	41	17 (41,5)	1,69 (1,11; 2,56) 0,014	18,4		27 (65,9)	0,84 (0,59; 1,19) 0,37	3,7	
			0,29 (0,078; 0,49) 0,0069				-0,11 (-0,32; 0,10) 0,32		
Rollenfunktion									
Ibrutinib	40	21 (52,5)	1,28 (0,54; 3,063) 0,58	11,1	0,97 (0,52; 1,81) 0,92	28 (70)	1,49 (0,60; 3,76) 0,39	6,0	1,013 (0,59; 1,74) 0,96
Chlorambucil	41	19 (46,3)	1,13 (0,73; 1,76) 0,66	18,3		25 (61,0)	1,15 (0,84; 1,58) 0,49	4,4	
			0,062 (-0,16; 0,28) 0,58				0,090 (-0,12; 0,30) 0,39		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Emotionales Befinden									
Ibrutinib	40	18 (45,0)	1,76 (0,71; 4,36) 0,22	n. e.	1,31 (0,64; 2,70) 0,46	14 (35,0)	0,84 (0,34; 2,076) 0,71	n. e.	0,67 (0,32; 1,37) 0,27
			1,42 (0,81; 2,50) 0,26				0,90 (0,51; 1,59) 0,82		
Chlorambucil	41	13 (31,7)	0,13 (-0,077; 0,34) 0,22	n. e.		16 (39,0)	-0,040 (-0,25; 0,17) 0,71	n. e.	
Physische Funktion									
Ibrutinib	40	14 (35,0)	1,91 (0,72; 5,12) 0,20	n. e.	1,46 (0,63; 3,39) 0,38	23 (57,5)	1,73 (0,72; 4,17) 0,22	14,5	1,12 (0,61; 2,086) 0,71
			1,59 (0,78; 3,26) 0,23				1,31 (0,85; 2,027) 0,27		
Chlorambucil	41	9 (22,0)	0,13 (-0,064; 0,33) 0,19	n. e.		18 (43,9)	0,14 (-0,080; 0,35) 0,22	14,7	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Monate, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Kognitive Funktion									
Ibrutinib	40	17 (42,5)	1,28 (0,53; 3,13) 0,59 1,16 (0,68; 2) 0,65 0,059 (-0,15; 0,27) 0,59	n. e.	0,96 (0,48; 1,94) 0,92	28 (70,0)	1,35 (0,53; 3,41) 0,53 1,10 (0,81; 1,50) 0,64 0,066 (-0,14; 0,27) 0,53	7,4	0,87 (0,51; 1,48) 0,60
Chlorambucil	41	15 (36,6)		n. e.		26 (63,4)		4,7	
Soziale Funktion									
Ibrutinib	40	16 (40,0)	1,44 (0,58; 3,58) 0,44 1,26 (0,70; 2,27) 0,49 0,083 (-0,13; 0,29) 0,44	n. e.	1,274 (0,61; 2,65) 0,5171	26 (65,0)	0,77 (0,30; 1,96) 0,58 0,92 (0,68; 1,24) 0,64 -0,057 (-0,26; 0,15) 0,58	n. e.	0,62 (0,37; 1,065) 0,084
Chlorambucil	41	13 (31,7)		n. e.		29 (70,7)		n. e.	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi^2 Test
b: Basiert auf der Kaplan-Meier Methode
c: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen

HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n. e.; nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: [44]

Tabelle 4-61: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
PCYC-1115-CA Gesamtpopulation									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
Ibrutinib	136	51 (37,5)	1,62 (0,96; 2,71) 0,068 1,39 (0,97; 1,97) 0,070	n. e.	1,30 (0,85; 1,99) 0,23	42 (30,9)	0,72 (0,43; 1,19) 0,20 0,81 (0,58; 1,12) 0,20	n. e.	0,65 (0,43; 0,98) 0,038
Chlorambucil	133	36 (27,1)	0,10 (-0,0067; 0,22) 0,066	n. e.		51 (38,3)	-0,075 (-0,19; 0,039) 0,20	19,2	
Rollenfunktion									
Ibrutinib	136	39 (28,7)	1,32 (0,77; 2,29) 0,32 1,23 (0,82; 1,85) 0,33	n. e.	1,061 (0,66; 1,71) 0,81	57 (41,9)	0,83 (0,51; 1,34) 0,44 0,899 (0,69; 1,18) 0,46	n. e.	0,76 (0,53; 1,089) 0,13
Chlorambucil	133	31 (23,3)	0,054 (-0,051; 0,16) 0,32	n. e.		62 (46,6)	-0,047 (-0,17; 0,072) 0,44	9,9	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Emotionales Befinden									
Ibrutinib	136	41 (30,1)	1,86 (1,056; 3,29) 0,032 1,60 (1,037; 2,48) 0,034	n. e.	1,53 (0,93; 2,52) 0,093	42 (30,9)	1,039 (0,62; 1,75) 0,89 1,027 (0,72; 1,47) 0,90		0,76 (0,49; 1,18) 0,23
Chlorambucil	133	25 (18,8)	0,11 (0,012; 0,22) 0,029	n. e.		40 (30,1)	0,008 (-0,10; 0,12) 0,89		
Physische Funktion									
Ibrutinib	136	38 (27,9)	1,85 (1,033; 3,33) 0,039 1,62 (1,021; 2,56) 0,042	n. e.	1,51 (0,895; 2,53) 0,12	51 (37,5)	1,029 (0,63; 1,69) 0,91 1,018 (0,75; 1,39) 1,00	n. e.	0,895 (0,60; 1,33) 0,58
Chlorambucil	133	23 (17,3)	0,11 (0,0074; 0,21) 0,035	n. e.		49 (36,8)	0,007 (-0,11; 0,12) 0,91	19,2	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Kognitive Funktion									
Ibrutinib	136	17 (12,5)	0,81 (0,40; 1,62) 0,55	n. e.	0,70 (0,36; 1,34) 0,28	40 (29,4)	1,21 (0,71; 2,075) 0,48	n. e.	0,98 (0,62; 1,54) 0,91
Chlorambucil	133	20 (15,0)	0,83 (0,46; 1,52) 0,60	n. e.		34 (25,6)	1,15 (0,78; 1,70) 0,50	n. e.	
			-0,025 (-0,11; 0,057) 0,55				0,038 (-0,068; 0,15) 0,48		
Soziale Funktion									
Ibrutinib	136	25 (18,4)	1,27 (0,67; 2,42) 0,46	n. e.	1,069 (0,59; 1,93) 0,83	54 (39,7)	0,88 (0,54; 1,43) 0,60	n. e.	0,77 (0,53; 1,12) 0,18
Chlorambucil	133	20 (15,0)	1,22 (0,71; 2,092) 0,52	n. e.		57 (42,9)	0,93 (0,70; 1,23) 0,62	14,8	
			0,033 (-0,056; 0,12) 0,46				-0,032 (-0,15; 0,086) 0,60		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
PCYC-1115-CA „no go“-Population									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
Ibrutinib	40	17 (42,5)	2,63 (1,00; 6,93) 0,051 1,94 (0,98; 3,82) 0,059	n. e.	1,696 (0,76; 3,81) 0,2005	12 (30,0)	0,55 (0,22; 1,37) 0,20 0,68 (0,38; 1,23) 0,25	n. e.	0,50 (0,24; 1,049) 0,067
Chlorambucil	41	9 (22,0)	0,21 (0,0067; 0,40) 0,043	n. e.		18 (43,9)	-0,14 (-0,35; 0,069) 0,19	18,6	
Rollenfunktion									
Ibrutinib	40	14 (35,0)	1,92 (0,72; 5,12) 0,20 1,594 (0,78; 3,26) 0,23	n. e.	1,298 (0,56; 3,011) 0,5432	22 (55,0)	1,42 (0,59; 3,39) 0,44 1,19 (0,77; 1,83) 0,51	10,1	0,94 (0,51; 1,75) 0,86
Chlorambucil	41	9 (22,0)	0,13 (-0,064; 0,33) 0,19	n. e.		19 (46,3)	0,087 (-0,13; 0,30) 0,43	8,4	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Emotionales Befinden									
Ibrutinib	40	16 (40,0)	2,75 (1,01; 7,46) 0,047	n. e.	2,062 (0,88; 4,84) 0,096	10 (25,0)	0,91 (0,34; 2,46) 0,85	n. e.	0,62 (0,26; 1,48) 0,28
Chlorambucil	41	8 (19,5)	2,050 (0,99; 4,25) 0,054	n. e.		11 (26,8)	0,93 (0,45; 1,95) 1,00	n. e.	
Physische Funktion									
Ibrutinib	40	14 (35,0)	1,92 (0,72; 5,12) 0,20	n. e.	1,46 (0,63; 3,39) 0,38	22 (55,0)	1,56 (0,65; 3,75) 0,32	14,5	1,077 (0,58; 2,01) 0,82
Chlorambucil	41	9 (22,0)	1,594 (0,78; 3,26) 0,23	n. e.		18 (43,9)	1,25 (0,803; 1,96) 0,38	14,7	

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Ibrutinib	40	16 (40,0)	2,050 (0,99; 4,25) 0,054	n. e.	2,062 (0,88; 4,84) 0,096	10 (25,0)	0,93 (0,45; 1,95) 1,00	n. e.	0,62 (0,26; 1,48) 0,28
Chlorambucil	41	8 (19,5)	0,21 (0,011; 0,40) 0,039	n. e.		11 (26,8)	-0,018 (-0,21; 0,17) 0,85	n. e.	
Ibrutinib	40	14 (35,0)	1,594 (0,78; 3,26) 0,23	n. e.	1,46 (0,63; 3,39) 0,38	22 (55,0)	1,25 (0,803; 1,96) 0,38	14,7	1,077 (0,58; 2,01) 0,82
Chlorambucil	41	9 (22,0)	0,13 (-0,064; 0,33) 0,19	n. e.		18 (43,9)	0,111 (-0,11; 0,33) 0,32		

Arm	Anzahl Studienteil-nehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI) p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI) p-Wert[c]
Kognitive Funktion									
Ibrutinib	40	7 (17,5)	1,96 (0,53; 7,31) 0,32	n. e.	1,68 (0,49; 5,77) 0,4080	10 (25,0)	0,72 (0,27; 1,90) 0,50	n. e.	0,59 (0,26; 1,36) 0,22
			1,79 (0,57; 5,66) 0,35				0,79 (0,39; 1,59) 0,62		
Chlorambucil	41	4 (9,8)	0,077 (-0,071; 0,23) 0,31	n. e.		13 (31,7)	-0,067 (-0,26; 0,13) 0,50	n. e.	
Soziale Funktion									
Ibrutinib	40	8 (20,0)	2,31 (0,64; 8,40) 0,20	n. e.	1,77 (0,53; 5,90) 0,35	21 (52,5)	1,73 (0,72; 4,17) 0,23	16,5	0,98 (0,51; 1,89) 0,96
			2,05 (0,67; 6,27) 0,23				1,35 (0,83; 2,18) 0,27		
Chlorambucil	41	4 (9,8)	0,102 (-0,051; 0,26) 0,19	n. e.		16 (39,0)	0,135 (-0,080; 0,35) 0,22	18,4	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi^2 Test
b: Basiert auf der Kaplan-Meier Methode
c: Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen

HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n. e.; nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: [44]

Ein Interaktionstest ergab, dass die Zugehörigkeit zur „no go“-Population für den Großteil der Funktionsskalen kein Effektmodifikator ist (Tabelle 4-104, Tabelle 4-107). Für eine MCID von zehn und 15 wurden bei der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, sowie für eine MCID von 20 bei der Verschlechterung der sozialen Funktion Hinweise auf Interaktion gefunden, so dass für diese Skalen die Ergebnisse für die „no go“-Population im Vergleich zur Gesamtpopulation betrachtet wurden.

„no go“-Population:

Bei einer MCID von zehn und 15 Punkten profitierten mehr Teilnehmer der „no go“-Population von einer Therapie mit Ibrutinib als von einer Chlorambucil-Therapie [MCID zehn und 15 Punkte: OR (95 %-KI): 3,29 (1,32; 8,25); p = 0,011], bezogen auf eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

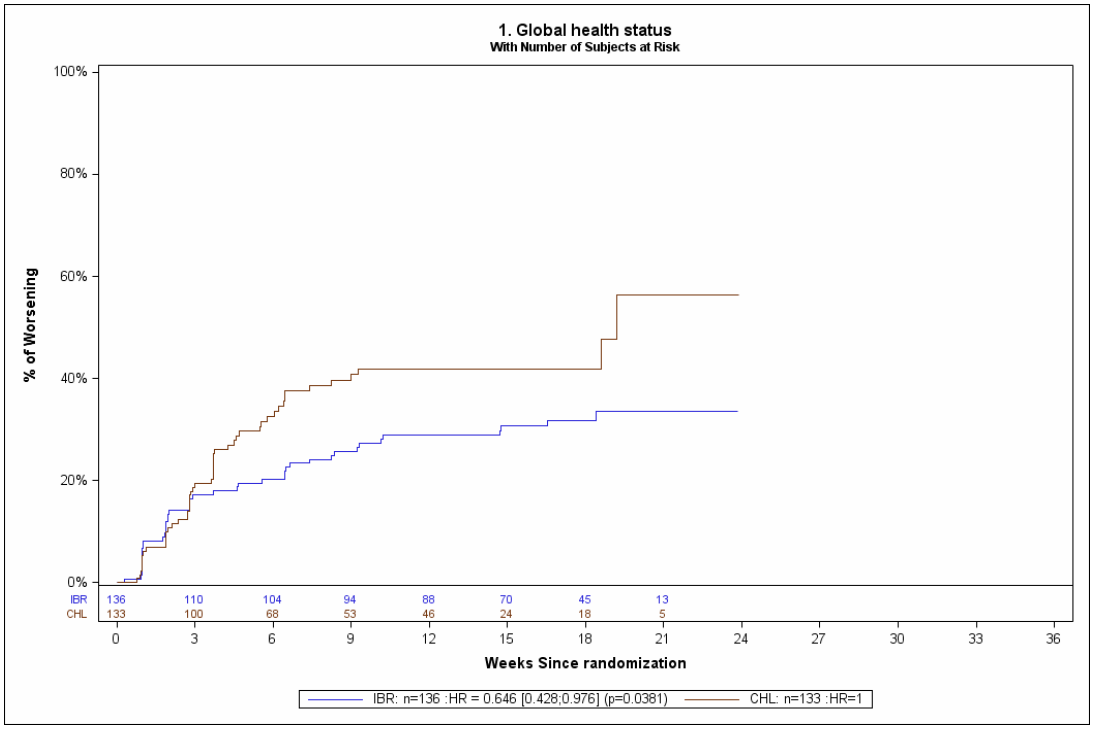
Bei einer MCID von 20 Punkten trat in der „no go“-Population häufiger im Chlorambucil-Arm als im Ibrutinib-Arm eine Verschlechterung der sozialen Funktion auf [„no go“-Population: OR (95 %-KI): 1,73 (0,72; 4,17); p = 0,23].

Gesamtpopulation:

Die physische Funktion verbesserte sich im Ibrutinib-Arm der Gesamtpopulation statistisch signifikant häufiger als im Chlorambucil-Arm sowohl bei einer Relevanzschwelle von 15 Punkten [OR (95 %-KI): 1,83 (1,025; 3,25); p = 0,041], als auch bei einer MCID von 20 Punkten [OR (95 %-KI): 1,85 (1,033; 3,33); p = 0,039].

Bei einer MCID von 20 Punkten zeigten Studienteilnehmer des Chlorambucil-Arms der Gesamtpopulation deutlich früher eine klinisch relevante Verschlechterung des *allgemeinen Gesundheitszustands* als Teilnehmer des Ibrutinib-Arms der Gesamtpopulation [HR (95 %-KI): 0,65 (0,43; 0,98); p = 0,038].

Sowohl für die Funktionsskala *Emotionales Befinden* als auch für die Skala *Physische Funktion* zeigte sich statistisch signifikante Vorteile für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms der Gesamtpopulation bei einer MCID von 20. So hatten 30,1 % der Teilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung und nur 18,8 % der Teilnehmer unter Chlorambucil-Behandlung eine relevante Verbesserung des emotionalen Befindens [OR (95 %-KI): 1,86 (1,056; 3,29); p = 0,032] sowie 27,9 % der Ibrutinib-Population gegenüber 17,3 % der Chlorambucil-Population eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion [OR (95 %-KI): 1,85 (1,033; 3,33); p = 0,039] gemessen anhand des EORTC QLQ-C30.



Quelle: [44]

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Allgemeinen Gesundheitsstatus (Verschlechterung), EORTC QLQ-C30 MCID 20 (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Studienarm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)**	**Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)**	**Wert zur *Baseline* MW (± STD)**	**Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)**	**Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)**
PCYC-1115-CA Gesamtpopulation						
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Ibrutinib	136	129	65,63 (20,87)	2,799 1,72	5,94 (2,81; 9,064) 0,0002	0,302 (0,055; 0,55)
Chlorambucil	133	125	64,93 (20,12)	-3,14 1,77		
Rollenfunktion						
Ibrutinib	136	129	80,88 (23,21)	-2,59 2,25	4,396 (0,23; 8,56) 0,0386	0,17 (-0,077; 0,42)
Chlorambucil	133	125	76,13 (24,99)	-6,98 2,35		

Studienarm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
Emotionales Befinden						
Ibrutinib	136	129	84,88 (18,83)	-0,25 1,62	3,77 (0,78; 6,77) 0,137	0,204 (-0,043; 0,45)
Chlorambucil	133	125	82,93 (18,24)	-4,023 1,67		
Physische Funktion						
Ibrutinib	136	129	79,43 (19,38)	1,64 1,67	2,95 (-0,074; 5,97) 0,0559	0,15 (-0,093; 0,4)
Chlorambucil	133	125	78,03 (19,64)	-1,31 1,74		
Kognitive Funktion						
Ibrutinib	136	129	86,69 (14,93)	0,24 1,63	2,95 (-0,045; 5,94) 0,0536	0,16 (-0,09; 0,403)
Chlorambucil	133	125	84,0 (17,51)	-2,71 1,71		
Soziale Funktion						
Ibrutinib	136	129	87,6 (19,69)	-3,23 1,99	4,74 (1,087; 8,39) 0,0112	0,21 (-0,039; 0,45)
Chlorambucil	133	125	83,87 (21,27)	-7,97 2,069		
PCYC-1115-CA „no go“-Population						
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Ibrutinib	40	38	62,28 (21,38)	2,43 3,93	8,14 (1,38; 14,89) 0,019	0,35 (-0,10; 0,81)
Chlorambucil	41	38	63,16 (24,01)	-5,70 3,57		
Rollenfunktion						
Ibrutinib	40	38	78,51 (26,54)	2,10 4,24	4,26 (-3,15; 11,67) 0,2549	0,17 (-0,29; 0,62)
Chlorambucil	41	38	70,61 (28,59)	-2,16 4,17		
Emotionales Befinden						
Ibrutinib	40	38	88,82 (16,24)	1,58 3,04	4,91 (-0,56; 10,38) 0,0778	0,27 (-0,18; 0,72)
Chlorambucil	41	38	83,33 (17,0)	-3,33 2,89		

Studienarm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
Physische Funktion						
Ibrutinib	40	38	75,23 (20,44)	5,41 3,72	4,67 (-1,73; 11,06) 0,1499	0,21 (-0,24; 0,66)
Chlorambucil	41	38	72,63 (23,44)	0,75 3,61		
Kognitive Funktion						
Ibrutinib	40	38	84,21 (14,47)	2,47 3,59	3,75 (-2,4; 9,54) 0,2	0,18 (-0,28; 0,63)
Chlorambucil	41	38	79,83 (16,96)	-1,28 3,39		
Soziale Funktion						
Ibrutinib	40	38	86,84 (20,19)	-0,43 3,82	4,81 (-1,79; 11,41) 0,1507	0,21 (-0,24; 0,66)
Chlorambucil	41	38	86,40 (15,43)	-5,24 3,60		

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g
LS Mean: *least square mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung
Quelle: [44]

Zwischen den Studienarmen konnte sowohl bei der Gesamtpopulation als auch bei der „no go“-Population keine klinisch relevante Änderung der Mittelwerte im Vergleich zur *Baseline* ermittelt werden. Somit war die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens für beide Studienarme der Studie PCYC-1115-CA vergleichbar.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung

PCYC-1115-CA	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.03 und Kodierung gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 17.1
	Übersicht über unerwünschte Ereignisse:
	• Jegliches UE
	• Jegliches SUE
	• UE, die zum Therapieabbruch führten
	• UE, die zum Tod führten
	• Jegliches UECTC-Grad 3 und 4
	• Jegliches UECTC-Grad ≥ 3
	Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach *Preferred Term:*
	• Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 %
	• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 2 %
	• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten mit einer Häufigkeit ≥ 1 %
	• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, definiert laut Studienprotokoll als:
	  o Schwere Blutung
	  o Intrakranielle Blutung
	Expositionsadjustierte Inzidenzraten:
	• Analyse der Dauer bis zum Auftreten von
	  o jeglichem UE
	  o jeglichem SUE
	  o UE, die zum Therapieabbruch führten
	  o UE, die zum Tod führten
	  o jeglichem UECTC-Grad ≥ 3
	• Raten wurden bezogen auf 100 Patienten-Monate bezogen

NCI CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [43, 58]	

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PCYC-1115-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten der *Unerwünschten Ereignisse (UE)* wurden unverblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht maßgeblich von der ITT-Population unterscheidet (Ibrutinib-Arm: n = 135 (99,3 %), Chlorambucil-Arm: n = 132 (99,3 %). Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 17,4 im Vergleich zu 7,1 Monate). Diese verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil geht gleichzeitig auch mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einher, was zu einer Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib führt. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als hoch anzusehen,

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

Im Folgenden werden eine Übersicht der *Unerwünschten Ereignisse* und alle unerwünschten Ereignisse dargestellt, die mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % beobachtet wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % beobachtet wurden, werden ebenfalls in der folgenden Übersicht dargestellt. Zusätzlich werden unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse berichtet.

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-65: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Wochen, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
PCYC-1115-CA Gesamtpopulation							
Jegliches UE							
Ibrutinib	135	133 (98,5)	4,29 (0,89; 20,595) 0,069	1,049 (1,00; 1,10) 0,058	0,046 (0,0003; 0,091) 0,049	1,6	1,24 (0,95; 1,61) 0,11
Chlorambucil	132	124 (93,9)				2,1	
Jegliches SUE							
Ibrutinib	135	55 (40,7)	2,062 (1,22; 3,48) 0,0066	1,63 (1,14; 2,33) 0,0065	0,16 (0,046; 0,27) 0,0055	n. e.	1,12 (0,71; 1,76) 0,64
Chlorambucil	132	33 (25,0)				n. e.	
UE, die zum Therapieabbruch führten							
Ibrutinib	135	14 (10,4)	0,39 (0,198; 0,78) 0,0078	0,46 (0,25; 0,82) 0,0080	-0,12 (-0,21; -0,036) 0,0060	n. e.	0,26 (0,13; 0,52) 0,0002
Chlorambucil	132	30 (22,7)				n. e.	
UE, die zum Tod führten							
Ibrutinib	135	3 (2,2)	0,73 (0,16; 3,31) 0,68	0,73 (0,17; 3,21) 0,72	-0,0081 (-0,047; 0,030) 0,68	n. e.	0,63 (0,14; 2,84) 0,55
Chlorambucil	132	4 (3,0)				n. e.	
Jegliches UE CTC-Grad 3 + 4							
Ibrutinib	135	86 (63,7)	1,87 (1,14; 3,042) 0,013	1,31 (1,057;1,63) 0,014	0,15 (0,035; 0,27) 0,011	26,4	0,99 (0,71; 1,39) 0,96
Chlorambucil	132	64 (48,5)				30,9	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3							
Ibrutinib	135	89 (65,9)	1,82 (1,11; 2,98) 0,017	1,28 (1,042; 1,57) 0,019	0,14 (0,027; 0,26) 0,016	26,1	0,97 (0,70; 1,35) 0,86
Chlorambucil	132	68 (51,5)				27,6	
PCYC-1115-CA „no go“-Population							
Jegliches UE							
Ibrutinib	40	40 (100)	n. b. (0,00; n. b.) 0,94	1,051 (0,98; 1,13) 0,49	0,049 (-0,017; 0,12) 0,15	1,1	1,30 (0,81; 2,094) 0,28
Chlorambucil	41	39 (95,1)				1,4	
Jegliches SUE							
Ibrutinib	40	20 (60,0)	2,12 (0,87; 5,14) 0,097	1,45 (0,93; 2,25) 0,12	0,19 (-0,029; 0,40) 0,090	55,2	0,81 (0,41; 1,59) 0,54
Chlorambucil	41	17 (41,5)				34,1	
UE, die zum Therapieabbruch führten							
Ibrutinib	40	3 (7,5)	0,22 (0,057; 0,87) 0,030	0,28 (0,084; 0,93) 0,037	-0,19 (-0,35; -0,035) 0,017	n. e.	0,14 (0,030; 0,62) 0,010
Chlorambucil	41	11 (26,8)				n. e.	
UE, die zum Tod führten							
Ibrutinib	40	1 (2,5)	0,50 (0,044; 5,74) 0,58	0,51 (0,048; 5,43) 1,00	-0,024 (-0,11; 0,058) 0,57	n. b.	0,39 (0,034; 4,35) 0,44
Chlorambucil	41	2 (4,9)				n. b.	
Jegliches UE CTC-Grad 3 + 4							
Ibrutinib	40	31 (77,5)	2,44 (0,93; 6,42) 0,071	1,32 (0,97; 1,80) 0,096	0,19 (-0,0091; 0,39) 0,061	23,9	0,74 (0,42; 1,32) 0,31
Chlorambucil	41	24 (58,5)				15,6	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Wochen, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3							
Ibrutinib	40	32	2,31 (0,85; 6,29) 0,10	1,26 (0,95; 1,67) 0,14	0,17 (-0,027; 0,36) 0,092	23,2	0,71 (0,41; 1,25) 0,23
Chlorambucil	41	26				10,1	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi2 Test. Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen
b: Basiert auf Kaplan-Meier Methode

CTC: *Common Terminology Criteria*; HR: *Hazard* Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [43], Attachment 3-Table 14.3.1.1

Tabelle 4-66: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 10% für UE und ≥ 2 % für SUE) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
PCYC-1115-CA Gesamtpopulation							
UE							
Diarrhö							
Ibrutinib	135	57 (42,2)	3,65 (2,064; 6,47) < 0,0001	2,53 (1,65; 3,89) < 0,0001	0,26 (0,15; 0,36) < 0,0001	n. e.	2,72 (1,66; 4,47) < 0,0001
Chlorambucil	132	22 (16,7)				n. e.	
Fatigue							
Ibrutinib	135	41 (30,4)	0,72 (0,43; 1,19) 0,20	0,80 (0,57; 1,12) 0,20	-0,075 (-0,19; 0,038) 0,20	n. e.	0,57 (0,37; 0,88) 0,011
Chlorambucil	132	50 (37,9)				n. e.	
Husten							
Ibrutinib	135	30 (22,2)	1,60 (0,86; 2,99) 0,14	1,47 (0,88; 2,45) 0,16	0,071 (-0,22; 0,16) 0,14	n. e.	0,95 (0,53; 1,72) 0,87
Chlorambucil	132	20 (15,2)				n. e.	
Übelkeit							
Ibrutinib	135	30 (22,2)	0,44 (0,26; 0,75) 0,0026	0,56 (0,39; 0,83) 0,0034	-0,17 (-0,28; -0,063) 0,0020	n. e.	0,37 (0,23; 0,59) < 0,0001
Chlorambucil	132	52 (39,4)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Woche, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Anämie							
Ibrutinib	135	25 (18,5)	0,88 (0,48; 1,62) 0,69	0,91 (0,56; 1,48) 0,76	-0,019 (-0,11; 0,076) 0,69	n. e.	0,72 (0,41; 1,27) 0,26
Chlorambucil	132	27 (20,5)				n. e.	
Peripheres Ödem							
Ibrutinib	135	25 (18,5)	2,27 (1,089; 4,74) 0,029	2,037 (1,069; 3,88) 0,033	0,094 (0,012; 0,18) 0,024	n. e.	1,59 (0,79; 3,20) 0,20
Chlorambucil	132	12 (9,1)				n. e.	
Trockene Augen							
Ibrutinib	135	23 (17,0)	4,31 (1,70; 10,97) 0,0022	3,75 (1,58; 8,91) 0,0013	0,13 (0,052; 0,20) 0,0008	n. e.	2,66 (1,056; 6,68) 0,038
Chlorambucil	132	6 (4,5)				n. e.	
Pyrexie							
Ibrutinib	135	23 (17,0)	1,22 (0,63; 2,37) 0,55	1,18 (0,68; 2,069) 0,62	0,026 (-0,061; 0,11) 0,55	n. e.	0,85 (0,45; 1,61) 0,63
Chlorambucil	132	19 (14,4)				n. e.	
Infektion der oberen Atemwege							
Ibrutinib	135	23 (17,0)	0,97 (0,52; 1,84) 0,93	0,98 (0,58; 1,65) 1,00	-0,0039 (-0,095; 0,087) 0,93	n. e.	0,57 (0,30; 1,069) 0,080
Chlorambucil	132	23 (17,4)				n. e.	
Arthralgie							
Ibrutinib	135	22 (16,3)	2,66 (1,18; 6,020) 0,019	2,39 (1,14; 5,00) 0,021	0,095 (0,019; 0,17) 0,014	n. e.	1,49 (0,65; 3,40) 0,35
Chlorambucil	132	9 (6,8)				48,86	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Woche, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Obstipation							
Ibrutinib	135	21 (15,6)	0,97 (0,50; 1,88) 0,94	0,98 (0,56; 1,70) 1,00	-0,0035 (-0,091; 0,084) 0,94	n. e.	0,56 (0,29; 1,083) 0,085
Chlorambucil	132	21 (15,9)				n. e.	
Neutropenie							
Ibrutinib	135	21 (15,6)	0,63 (0,34; 1,16) 0,14	0,68 (0,41; 1,13) 0,16	-0,072 (-0,17; 0,022) 0,14	n. e.	0,42 (0,23; 0,77) 0,0050
Chlorambucil	132	30 (22,7)				n. e.	
Hypertension							
Ibrutinib	135	19 (13,3)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	132	0 (0)				n. b.	
Verstärkte Tränensekretion							
Ibrutinib	135	18 (13,3)	2,39 (1,00; 5,69) 0,050	2,20 (0,99; 4,88) 0,062	0,073 (0,0024; 0,14) 0,043	n. e.	1,60 (0,68; 3,76) 0,29
Chlorambucil	132	8 (6,1)				n. e.	
Verschwommene Sicht							
Ibrutinib	135	18 (13,3)	1,88 (0,83; 4,23) 0,13	1,76 (0,84; 3,67) 0,16	0,058 (-0,015; 0,13) 0,12	n. e.	1,30 (0,58; 2,90) 0,52
Chlorambucil	132	10 (7,6)				65,00	
Erbrechen							
Ibrutinib	135	18 (13,3)	0,60 (0,31; 1,15) 0,12	0,65 (0,38; 1,13) 0,14	-0,071 (-0,16; 0,018) 0,12	n. e.	0,39 (0,21; 0,75) 0,0042
Chlorambucil	132	27 (20,5)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Woche, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Abdominale Schmerzen							
Ibrutinib	135	17 (12,6)	1,21 (0,57; 2,58) 0,61	1,19 (0,61; 2,31) 0,70	0,020 (-0,057; 0,097) 0,61	n. e.	0,78 (0,37; 1,66) 0,52
Chlorambucil	132	14 (10,6)				n. e.	
Rückenschmerz							
Ibrutinib	135	17 (12,6)	1,97 (0,84; 4,59) 0,12	1,85 (0,85; 4,00) 0,15	0,058 (-0,013; 0,13) 0,11	n. e.	1,38 (0,60; 3,16) 0,45
Chlorambucil	132	9 (6,8)				n. e.	
Kopfschmerz							
Ibrutinib	135	16 (11,9)	1,23 (0,57; 2,67) 0,60	1,20 (0,60; 2,40) 0,70	0,020 (-0,055; 0,095) 0,60	n. e.	0,83 (0,38; 1,80) 0,64
Chlorambucil	132	13 (9,8)				n. e.	
Schwindel							
Ibrutinib	135	15 (11,1)	0,91 (0,43; 1,92) 0,80	0,92 (0,47; 1,78) 0,85	-0,010 (-0,087; 0,067) 0,80	n. e.	0,72 (0,35; 1,50) 0,38
Chlorambucil	132	16 (12,1)				n. e.	
Dyspepsie							
Ibrutinib	135	15 (11,1)	5,38 (1,52; 19,03) 0,0091	4,89 (1,45; 16,50) 0,0058	0,088 (0,030; 0,15) 0,0032	n. e.	3,81 (1,081; 13,42) 0,037
Chlorambucil	132	3 (2,3)				n. e.	
Muskelspasmen							
Ibrutinib	135	15 (11,1)	2,23 (0,88; 5,67) 0,091	2,095 (0,88; 4,97) 0,12	0,058 (-0,0073; 0,12) 0,082	n. e.	1,50 (0,59; 3,81) 0,40
Chlorambucil	132	7 (5,3)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Woche, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Verminderte Sehschärfe							
Ibrutinib	135	15 (11,1)	5,38 (1,52; 19,030) 0,0091	4,89 (1,45; 16,50) 0,0058	0,088 (0,030; 0,15) 0,0032	n. e.	3,59 (1,026; 12,56) 0,046
Chlorambucil	132	3 (2,3)				n. e.	
Dyspnoe							
Ibrutinib	135	14 (10,4)	1,059 (0,48; 2,35) 0,89	1,053 (0,52; 2,15) 1,00	0,0052 (-0,067; 0,078) 0,89	n. e.	0,81 (0,37; 1,75) 0,58
Chlorambucil	132	13 (9,8)				n. e.	
Infektion der Harnwege							
Ibrutinib	135	14 (10,4)	1,41 (0,60; 3,30) 0,43	1,37 (0,631; 2,97) 0,52	0,028 (-0,041; 0,096) 0,42	n. e.	0,88 (0,38; 2,043) 0,76
Chlorambucil	132	10 (7,6)				n. e.	
Gewichtsreduktion							
Ibrutinib	135	14 (10,4)	0,84 (0,39; 1,80) 0,65	0,86 (0,44; 1,68) 0,70	-0,018 (-0,093; 0,058) 0,65	n. e.	0,67 (0,32; 1,39) 0,28
Chlorambucil	132	16 (12,1)				n. e.	
Appetitlosigkeit							
Ibrutinib	135	13 (9,6)	0,63 (0,30; 1,34) 0,23	0,67 (0,35; 1,30) 0,26	-0,048 (-0,13; 0,030) 0,23	n. e.	0,51 (0,25; 1,056) 0,070
Chlorambucil	132	19 (14,4)				n. e.	
Thrombozytopenie							
Ibrutinib	135	11 (8,1)	0,60 (0,27; 1,34) 0,21	0,63 (0,31; 1,30) 0,24	-0,047 (-0,12; 0,026) 0,21	n. e.	0,45 (0,20; 0,98) 0,046
Chlorambucil	132	17 (12,9)				n. e.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
SUE							
Pneumonie							
Ibrutinib	135	5 (3,7)	2,50 (0,48; 13,11) 0,28	2,44 (0,48; 12,38) 0,45	0,022 (-0,016; 0,060) 0,26	n. e.	1,54 (0,28; 8,56) 0,62
Chlorambucil	132	2 (1,5)				n. e.	
Pyrexie							
Ibrutinib	135	1 (0,7)	0,19 (0,022; 1,65) 0,13	0,196 (0,023; 1,65) 0,12	-0,031 (-0,066; 0,0052) 0,094	n. e.	n. b.
Chlorambucil	132	5 (3,8)				n. e.	
Hyponaträmie							
Ibrutinib	135	3 (2,2)	n. b.	n. b.	n. b.	n. e.	n. b.
Chlorambucil	132	0				n. e.	
Basalzellkarzinom							
Ibrutinib	135	5 (3,7)	n. b.	n. b.	n. b.	n. e.	n. b.
Chlorambucil	132	0				n. e.	
PCYC-1115-CA „no go“-Population							
UE							
Anämie							
Ibrutinib	40	10 (25,0)	0,58 (0,22; 1,51) 0,26	0,68 (0,35; 1,34) 0,34	-0,12 (-0,32; 0,084) 0,26	n. e.	0,46 (0,20; 1,094) 0,079
Chlorambucil	41	15 (36,6)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Woche, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Erhöhte Neigung zu Blutergüssen							
Ibrutinib	40	5 (12,5)	2,79 (0,51; 15,28) 0,24	2,56 (0,53; 12,45) 0,26	0,076 (-0,046; 0,20) 0,22	n. e.	2,20 (0,42; 0,49) 0,35
Chlorambucil	41	2 (4,9)				n. e.	
Neutropenie							
Ibrutinib	40	5 (12,5)	0,44 (0,14; 1,44) 0,18	0,51 (0,19; 1,37) 0,25	-0,12 (-0,29; 0,048) 0,16	n. e.	0,22 (0,064; 0,72) 0,013
Chlorambucil	41	10 (24,4)				n. e.	
Trockene Augen							
Ibrutinib	40	11 (27,5)	I (1,85; 124,17) 0,011	11,27 (1,53; 83,33) 0,0015	0,25 (0,10; 0,40) 0,0008	n. e.	7,88 (0,99; 62,60) 0,051
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. e.	
Schmerzende Augen							
Ibrutinib	40	5 (12,5)	5,71 (0,64; 51,29) 0,12	5,13 (0,63; 41,94) 0,11	0,10 (-0,012; 0,21) 0,081	n. e.	3,71 (0,42; 32,52) 0,24
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. e.	
Verstärkte Tränensekretion							
Ibrutinib	40	8 (20,0)	1,80 (0,53; 6,064) 0,34	1,64 (0,59; 4,59) 0,38	0,078 (-0,081; 0,24) 0,34	n. e.	0,88 (0,26; 2,96) 0,94
Chlorambucil	41	5 (12,2)				n. e.	
Photophobie							
Ibrutinib	40	5 (12,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. e.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Woche, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Verschwomme Sicht							
Ibrutinib	40	8 (20,0)	4,88 (0,97; 24,60) 0,055	4,10 (0,93; 18,14) 0,048	0,15 (0,011; 0,29) 0,035	n. e.	2,58 (0,52; 12,85) 0,25
Chlorambucil	41	2 (4,9)				n. e.	
Verminderte Sehschärfe							
Ibrutinib	40	5 (12,5)	2,79 (0,51; 15,28) 0,24	2,56 (0,53; 12,45) 0,26	0,076 (-0,046; 0,20) 0,22	n. e.	1,36 (0,24; 7,56) 0,73
Chlorambucil	41	2 (4,9)				n. e.	
Glaskörpertrübung							
Ibrutinib	40	4 (10,0)	1,41 (0,29; 6,73) 0,67	1,37 (0,33; 5,72) 0,71	0,027 (-0,096; 0,15) 0,67	n. e.	0,77 (0,15; 3,90) 0,75
Chlorambucil	41	3 (7,3)				n. e.	
Abdominal Schmerzen							
Ibrutinib	40	5 (12,5)	2,79 (0,51; 15,28) 0,24	2,56 (0,53; 12,45) 0,26	0,076 (-0,046; 0,20) 0,22	n. e.	2,016 (0,39; 10,54) 0,41
Chlorambucil	41	2 (4,9)				n. e.	
Obstipation							
Ibrutinib	40	9 (22,5)	1,20 (0,41; 3,50) 0,74	1,15 (0,5;0 2,69) 0,79	0,030 (-0,15; 0,21) 0,74	n. e.	0,67 (0,25; 1,81) 0,43
Chlorambucil	41	8 (19,5)				n. e.	
Diarrhö							
Ibrutinib	40	25 (62,5)	5,17 (1,98; 13,47) 0,0008	2,56 (1,42; 4,62) 0,0007	0,38 (0,18; 0,58) 0,0002	25,36	4,70 (0,55; 40,29) 0,16
Chlorambucil	41	10 (24,4)				n. e.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Gastroösophageale Refluxkrankheit							
Ibrutinib	40	4 (10,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. e.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	
Übelkeit							
Ibrutinib	40	11 (27,5)	0,44 (0,17; 1,11) 0,082	0,59 (0,33; 1,083) 0,11	-0,19 (-0,39; 0,018) 0,073	n. e.	0,41 (0,20; 0,88) 0,022
Chlorambucil	41	19 (46,3)				36,43	
Erbrechen							
Ibrutinib	40	7 (17,5)	1,030 (0,33; 3,26) 0,96	1,025 (0,40; 2,66) 1,00	0,0043 (-0,16; 0,17) 0,96	n. e.	0,57 (0,19; 1,75) 0,33
Chlorambucil	41	7 (17,1)				n. e.	
Asthenie							
Ibrutinib	40	4 (10,0)	1,41 (0,29; 6,73) 0,67	1,37 (0,33; 5,72) 0,71	0,027 (-0,96; 0,15) 0,67	n. e.	1,25 (0,28; 5,66) 0,77
Chlorambucil	41	3 (7,3)				n. e.	
Fatigue							
Ibrutinib	40	13 (32,5)	0,51 (0,21; 1,25) 0,14	0,67 (0,39; 1,15) 0,18	-0,16 (-0,37; 0,048) 0,13	n. e.	0,37 (0,18; 0,76) 0,0072
Chlorambucil	41	20 (48,8)				24,14	
Peripheres Ödem							
Ibrutinib	40	12 (30,0)	2,50 (0,83; 7,50) 0,10	2,050 (0,85; 4,93) 0,12	0,15 (-0,025; 0,33) 0,092	n. e.	1,28 (0,46; 3,56) 0,64
Chlorambucil	41	6 (14,6)				n. e.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Pyrexie							
Ibrutinib	40	9 (22,5)	1,41 (0,47; 4,24) 0,54	1,32 (0,54; 3,20) 0,59	0,054 (-0,12; 0,23) 0,54	n. e.	0,91 (0,33; 2,54) 0,86
Chlorambucil	41	7 (17,1)				n. e.	
Cellulitis							
Ibrutinib	40	4 (10,0)	4,44 (0,48; 41,63) 0,19	4,10 (0,48; 35,11) 0,20	0,076 (-0,029; 0,18) 0,16	n. e.	1,79 (0,20; 16,088) 0,60
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. e.	
Infektion der Atemwege							
Ibrutinib	40	7 (17,5)	1,53 (0,44; 5,28) 0,50	1,44 (0,50; 4,15) 0,55	0,053 (-0,10; 0,21) 0,50	n. e.	0,80 (0,24; 2,69) 0,72
Chlorambucil	41	5 (12,2)				n. e.	
Infektion der Harnwege							
Ibrutinib	40	4 (10,0)	1,028 (0,24; 4,43) 0,97	1,025 (0,28; 3,82) 1,00	0,0024 (-0,13; 0,13) 0,97	n. e.	0,58 (0,14; 2,36) 0,45
Chlorambucil	41	4 (9,8)				n. e.	
Kontusion							
Ibrutinib	40	5 (12,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	
n. e.							
Ibrutinib	40	7 (17,5)	1,030 (0,33; 3,26) 0,96	1,025 (0,40; 2,66) 1,00	0,0043 (-0,16; 0,17) 0,96	n. e.	0,71 (0,24; 2,14) 0,54
Chlorambucil	41	7 (17,1)				n. e.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Appetitlosigkeit							
Ibrutinib	40	6 (15,0)	0,43 (0,14; 1,23) 0,13	0,51 (0,21; 1,23) 0,18	-0,14 (-0,32; 0,035) 0,12	n. e.	0,36 (0,13; 0,96) 0,042
Chlorambucil	41	12 (29,3)				n. e.	
Hyyponatriämie							
Ibrutinib	40	4 (10,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	
Anthralgie							
Ibrutinib	40	6 (15,0)	2,24 (0,52; 9,64) 0,28	2,050 (0,55; 7,64) 0,31	0,077 (-0,060; 0,21) 0,27	n. e.	1,33 (0,31; 5,67) 0,70
Chlorambucil	41	3 (7,3)				n. e.	
Rückenschmerz							
Ibrutinib	40	17 (12,6)	1,97 (0,84; 4,59) 0,12	1,85 (0,85; 4,00) 0,15	0,058 (-0,013; 0,13) 0,11	n. e.	1,38 (0,60; 3,16) 0,45
Chlorambucil	41	9 (6,8)				n. e.	
Muskelspasmen							
Ibrutinib	40	15 (11,1)	2,23 (0,88; 5,67) 0,091	2,095 (0,88; 4,97) 0,12	0,058 (-0,0073; 0,12) 0,082	n. e.	1,50 (0,59; 3,81) 0,40
Chlorambucil	41	7 (5,3)				n. e.	
Kopfschmerz							
Ibrutinib	40	16 (11,9)	1,23 (0,57; 2,67) 0,60	1,20 (0,60; 2,40) 0,70	0,020 (-0,055; 0,095) 0,60	n. e.	0,83 (0,38; 1,80) 0,64
Chlorambucil	41	13 (9,8)				n. e.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Schwindel							
Ibrutinib	40	15 (11,1)	0,91 (0,43; 1,92) 0,80	0,92 (0,47; 1,78) 0,85	-0,010 (-0,087; 0,067) 0,80	n. e.	0,72 (0,35; 1,50) 0,38
Chlorambucil	41	16 (12,1)				n. e.	
Husten							
Ibrutinib	40	30 (22,2)	1,60 (0,86; 2,99) 0,14	1,47 (0,88; 2,45) 0,16	0,071 (-0,022; 0,16) 0,14	n. e.	0,95 (0,53; 1,72) 0,87
Chlorambucil	41	20 (15,2)				n. e.	
Dyspnoe							
Ibrutinib	40	14 (10,4)	1,059 (0,48; 2,35) 0,89	1,053 (0,52; 2,15) 1,00	0,0052 (-0,067; 0,078) 0,089	n. e.	0,81 (0,37; 1,75) 0,58
Chlorambucil	41	13 (9,8)				n. e.	
Hypertension							
Ibrutinib	40	19 (14,1)	n. b.	n. b.	n. b	n. e.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	
SUE							
Pneumonie							
Ibrutinib	40	2 (5,0)	1,026 (0,14; 7,66) 0,98	1,025 (0,15; 6,93) 1,00	0,0012 (-0,093; 0,096) n. b.	n. e.	0,72 (0,097; 5,41) 0,75
Chlorambucil	41	2 (4,9)				n. e.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Pyrexie							
Ibrutinib	40	1 (2,5)	0,50 (0,044; 5,74) 0,578	0,51 (0,048; 5,43) 1,00	-0,024 (-0,11; 0,058) n. b.	n. e.	n. b.
Chlorambucil	41	2 (4,9)				n. e.	
Hyponaträmie							
Ibrutinib	40	2 (5,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	
Basalzellkarzinom							
Ibrutinib	40	2 (5,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi2 Test. Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen
b: Basiert auf Kaplan-Meier Methode

OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [43], Attachment 3-Table 14.3.1.4, 14.3.1.8; [44]

Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-67: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 1% für UE) ausgewählten unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
PCYC-1115-CA Gesamtpopulation							
Vorhofflimmern							
Ibrutinib	135	2 (1,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	132	0 (0,0)				n. b.	
Hämolytische Anämie							
Ibrutinib	135	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	132	2 (1,5)				n. b.	
Neutropenie							
Ibrutinib	135	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	132	4 (3,0)				n. b.	
Panzytopenie							
Ibrutinib	135	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	132	2 (1,5)				n. b.	
Pyrexie							
Ibrutinib	135	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	132	2 (1,5)				n. b.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Thrombozytopenie							
Ibrutinib	135	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	132	4 (3,0)				n. b.	
„no go“-Population							
Anämie							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Kognitive Einschränkung							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Medikamentenüberempfindlichkeit							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Fatigue							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Toxische Hepatitis							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Ischämischer Schlaganfall							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Neutropenie							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Peripheres Ödem							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Panzytopenie							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Pilzpneumonie							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	
Pyrexie							
Ibrutinib	40	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. b.	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
Hautausschlag							
Ibrutinib	40	1 (2,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	
Subarachnoidalblutung							
Ibrutinib	40	1 (2,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	
Subduralhämatom							
Ibrutinib	40	1 (2,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi2 Test. Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen
b: Basiert auf Kaplan-Meier Methode

HR: *Hazard* Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [43] Attachment 3-Table 14.3.1.12; [44]

Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-68: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

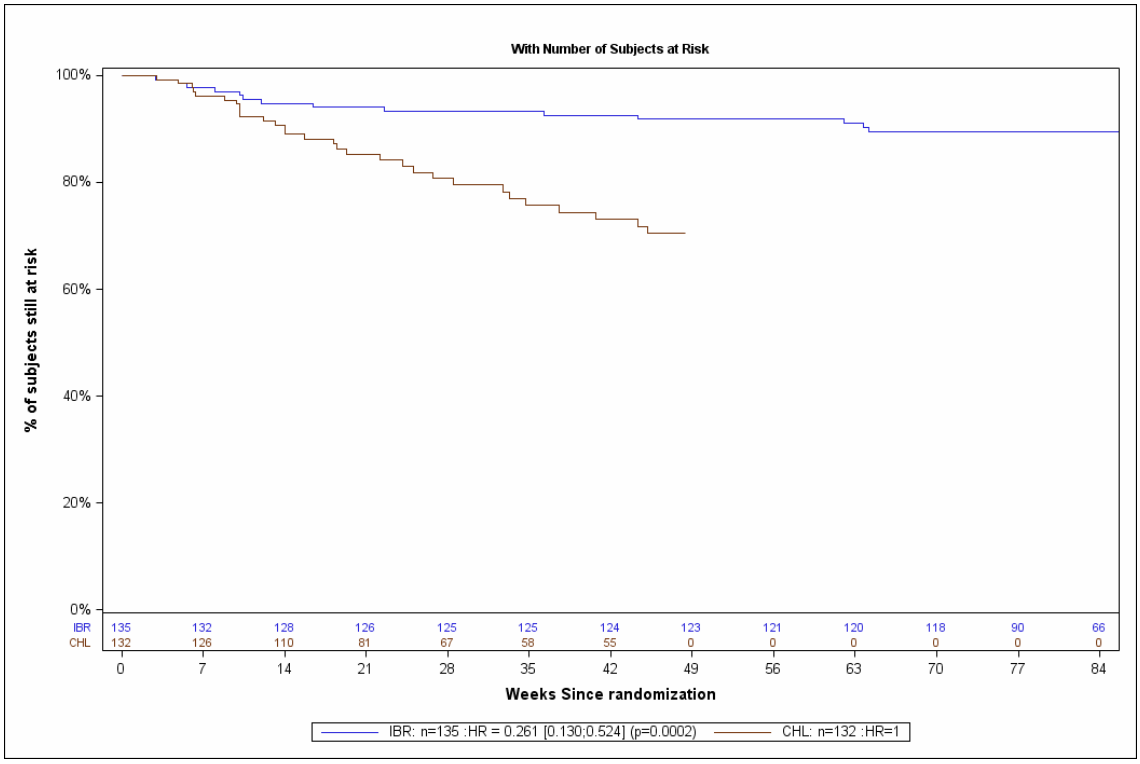
Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
PCYC-1115-CA Gesamtpopulation							
Schwere Blutung							
Ibrutinib	135	6 (4,4)	3,023 (0,599; 15,26) 0,18	2,93 (0,603; 14,27) 0,28	0,029 (-0,011; 0,0698) 0,16	n. e.	1,497 (0,29; 7,87) 0,63
Chlorambucil	132	2 (1,5)				n. e.	
ZNS Blutung							
Ibrutinib	135	2 (1,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	132	0 (0,0)				n. b.	
PCYC-1115-CA „no go“-Population							
Schwere Blutung							
Ibrutinib	40	2 (5,0)	2,11 (0,18; 24,18) 0,55	2,050 (0,19; 21,73) 0,62	0,026 (-0,057; 0,11) n. b.	n. e.	0,46 (0,028; 7,33) 0,58
Chlorambucil	41	1 (2,4)				n. e.	
ZNS Blutung							
Ibrutinib	40	1 (2,5)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Chlorambucil	41	0 (0,0)				n. b.	

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell. Die p-Werte für OR und RD basieren auf einem Wald-Test, der p-Wert für das RR auf einem Pearson Chi2 Test. Das HR beruht auf einem nicht-stratifizierten Cox Regressionsmodell mit Therapie als einziger Kovariablen
b: Basiert auf Kaplan-Meier Methode

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RR (95 %-KI); p-Wert[a]**	**RD (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Woche, Median[b]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[a]**
HR: *Hazard* Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [43] Attachment 3-Table 14.3.1.12; [44]							

Die durchgeführten Subgruppenanalysen lieferten keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population für den Endpunkt *Nebenwirkungen* (Tabelle 4-113). Für diesen Endpunkt werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation beschrieben.

Bei nahezu allen Teilnehmern beider Studienarme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (Ibrutinib vs. Chlorambucil: 98,5 gegenüber 93,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (40,7 gegenüber 25 %) [OR (95 %-KI): 2,062 (1,22; 3,48); p = 0,0066] sowie mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3 oder 4 (63,7 % gegenüber 48,5 %) [OR (95 %-KI): 1,87 (1,14; 3,042); p = 0,013] oder mit einem Schweregrad ≥ 3 (65,9 % gegenüber 51,5 %) [OR (95 %-KI): 1,82 (1,11; 2,98); 0,017]. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit einem zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis war im Chlorambucil-Arm höher als im Ibrutinib-Arm (10,4 % gegenüber 22,7 %) [OR (95 %-KI):0,39 (0,198; 0,78); p = 0,0078]. Im Ibrutinib-Arm traten unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zudem deutlich später auf, als im Chlorambucil-Arm [HR (95 %-KI): 0,26 (0,13; 0,52); p = 0,0002]. Der Anteil jener Teilnehmer, die an einem unerwünschten Ereignis verstarben war in der Interventions-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe niedriger (2,2 gegenüber 3 %). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.



Quelle: [44]

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtpopulation, 18 Monate *Follow-up*)

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde für die Teilnehmer der Gesamtpopulation unter Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Erleiden der unerwünschten Ereignisse Diarrhö, peripheres Ödem, trockene Augen, Athralgie, Dyspepsie und verminderte Sehschärfe beobachtet. Im Fall von Diarrhö, Dyspepsie und verminderter Sehschärfe war außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Ibrutinib feststellbar.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Neutropenie und Thrombozytopenie war im Chlorambucil-Studienarm statistisch signifikant kürzer als im Ibrutinib-Studienarm. Darüber hinaus war das Risiko des Auftretens von Übelkeit unter Therapie mit Chlorambucil statistisch signifikant höher als bei einer Behandlung mit Ibrutinib.

Als häufigstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms eine Pneumonie (3,7 gegenüber 1,5 %) und bei Teilnehmern des Chlorambucil-Arms eine Pyrexie (0,7 gegenüber 3,8 %) auf. Als weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms beobachtet wurden, traten Hyponaträmie (2,2 %) und ein Basalzellkarzinom (3,7 %) auf. Diese Ereignisse wurden im Chlorambucil nicht berichtet. Insgesamt waren zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse feststellbar.

Ein Therapieabbruch erfolgte in der Gesamtpopulation bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms aufgrund von Vorhofflimmern (1,5 %), während Teilnehmer des Chlorambucil-Arms die Therapie aufgrund einer Thrombozytopenie oder Neutropenie (jeweils 3 %), hämolytischen Anämie (1,5 %), einer Panzytopenie (1,5 %) oder Pyrexie (1,5 %) abbrachen. Zwischen den Behandlungsarmen war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in beiden Studiengruppen schwere Blutungen beobachtet (4,4 % gegenüber 1,5 %). Eine Blutung im ZNS trat bei zwei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms auf (1,5 %). Im Chlorambucil-Arm trat dieses Ereignis nicht auf.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 17,4 im Vergleich zu 7,1 Monate). Diese verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil geht gleichzeitig auch mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einher.

Expositionsadjustierte Inzidenzraten der Unerwünschten Ereignisse (EAIR)

Tabelle 4-69: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Anzahl Studienteilenehmer mit Ereignis	Expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR[a]	Differenz[a] (95 %-KI); p-Wert[b]
PCYC-1115-CA Gesamtpopulation				
Übersicht der UE				
Jegliches UE				
Ibrutinib	135	133	95,57	23,72 (3,13; 44,30) 0,024
Chlorambucil	132	124	71,85	
Jegliches SUE				
Ibrutinib	135	55	3,13	-0,76 (-2,32; 0,81) 0,34
Chlorambucil	132	33	3,88	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Ibrutinib	135	14	0,61	-2,52 (-3,68; -1,36) < 0,0001
Chlorambucil	132	30	3,13	
UE, die zum Tod führten				
Ibrutinib	135	3	0,13	-0,28 (-0,72; 0,15) 0,197
Chlorambucil	132	4	0,42	
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				
Ibrutinib	135	89	7,088	-2,87 (-5,66; -0,082) 0,044
Chlorambucil	132	68	9,96	

a: EAIR repräsentiert die Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereginis dirvidiert durch 100 Patientenmonate unter Risiko für das jeweilige Ereignis. Falls dieses Ereignis bei einem Studienteilnehmer mehrfach auftrat, wurde dieser Teilnehmer nur einmal gezählt.
b: Differenz = EAIR (Ibrutinib) – EAIR (Ofatumumab): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib.

CTC: Common Terminology Criteria; EAIR: Expositionsadjustierte Inzidenzrate; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [43] Attachment 3 Table 14.3.1.14, 14.3.1.17 ; [44]

Da nahezu alle Teilnehmer in beiden Studienarmen im Verlauf der Studie unter einem unerwünschten Ereignis litten, ist der signifikante Unterschied unter Berücksichtigung des Behandlungszeitraums zu vernachlässigen [Differenz EAIR (95 %-KI): 23,72 (3,13; 44,30); p = 0,024]. Unter Berücksichtigung des Beobachtungzeitraums konnte für das Auftreten von *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten* [EAIR Differenz (95 %-KI): -2,52 (-3,68; -1,36); p < 0,0001] und *jeglichem UE ≥ CTC-Grad 3* [EAIR Differenz (95 %-KI): -2,87 (-5,66; -0,082); p = 0,044] gezeigt werden, dass für Ibrutinib ein statistisch signifikanter Vorteil vorlag. Weiterhin ergab sich durch die Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums beim Auftreten eines *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen [Differenz EAIR (95 %-KI): -0,76 (-2,32; 0,81); p = 0,34].

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

PCYC-1115-CA – Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* wurden Analysen der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Die genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, histologischer Befund, RAI-Stadium bei *Screening*, ECOG *Performance* Status, Tumormasse *(Bulky disease)*, erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*, Zytopenie zur *Baseline*, del11q, Serum β_2-Mikroglobulin, begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors und begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors dargestellt. Als Interaktionstests wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt. In den folgenden Tabellen werden die p-Werte der Interaktionsterme berichtet.

Sämtliche hier dargestellte Subgruppenanalysen, sowie Subgruppenanalysen für die „no go"-Population sind den Nachberechnungen zur Studie PCYC-1115-CA zu entnehmen [44].

Mortalität und Morbidität

Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen (p-Werte) Studie PCYC-1115-CA

Endpunkt / **Subgruppe**	**Gesamtüberleben (OS)**	**Progressionsfreies Überleben (PFS)**	**Gesamtansprechen (OR)**
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,90	0,65	0,95
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,61	0,23	**0,046**
Ethnizität (weiß vs. andere)	0,99	0,63	0,69
Geographische Region (USA vs. andere)	0,99	**0,13**	**0,10**
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	**0,075**	**0,022**	**0,0074**
RAI-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,50	0,81	**0,14**
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,39	0,66	0,94

Endpunkt / Subgruppe	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtansprechen (OR)
Tumormasse ***(Bulky disease)*** (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	1,00	0,99	0,33
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	0,65	0,64	0,48
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,50	0,52	0,84
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	1,00	0,99	0,26
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,99	0,99	**0,019**
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,82	0,99	0,83
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,99	0,99	n. e.
Zugehörigkeit „no go“-Population (ja vs. nein)	0,64	0,22	**0,077**

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Gesamtansprechen (OR) (p = 0,046) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geografische Region lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS) (p = 0,13) und Gesamtansprechen (OR) (p = 0,10) Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Histologischer Befund

Für die Subgruppe Histologischer Befund lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Gesamtüberleben (OS) (p = 0,075) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Zudem lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation hinsichtlich der Subgruppe Histologischer Befund für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) (p = 0,022) und Gesamtansprechen (OR) (p = 0,0074) Belege auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei Screening

Für die Subgruppe RAI-Stadium bei Screening lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Gesamtansprechen (OR) (p = 0,14) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin ergab sich bei dem Endpunkt Gesamtansprechen (OR) (p = 0,019) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go"-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go"-Population ergab sich für den Endpunkt Gesamtansprechen (p = 0,077) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, Median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, Median	
PCYC-1115-CA					
Gesamtüberleben					
Histologischer Befund					
SLL	13	n. b.	7	n. b. (7,57; n. b.)	1,17 (0,11; 12,92); 0,90
CLL	123	n. b.	126	n. b.	0,059 (0,008; 0,45); 0,0060
Progressionsfreies Überleben					
Geographische Region					
USA	31	n. b.	29	17,70 (9,11; n. b.)	0,04 (0,005; 0,30); 0,0019
andere	105	n. b.	104	20,66 (12,03; n. b.)	0,20 (0,11; 0,37); < 0,0001

Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Subgruppe	**Ibrutinib**		**Chlorambucil**		**HR (95 %-KI); p-Wert**
	Anzahl Studien-teilnehmer	**Monate, Median**	**Anzahl Studien-teilnehmer**	**Monate, Median**	
PCYC-1115-CA					
Progressionsfreies Überleben					
Histologischer Befund					
SLL	13	n. b. (14,79; n. b.)	7	n. b. (2,56; n. b.)	1,62 (0,17; 15,62); 0,67
CLL	123	n. b.	126	17,70 (12,03; 20,66)	0,127 (0,068; 0,236); < 0,0001

Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkt Gesamtansprechen

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teilnehmer	Anzahl (%)	Anzahl Studien-teilnehmer	Anzahl (%)			
PCYC-1115-CA							
Gesamtansprechen							
Geographische Region							
USA	31	28 (90,3)	29	8 (27,6)	19,25 (4,63; 80,08); < 0,0001	3,05 (1,67; 5,55); < 0,0001	0,63 (0,43; 0,82); < 0,0001
andere	105	84 (80,0)	104	39 (37,5)	6,59 (3,53; 12,29); < 0,0001	2,14 (1,64; 2,79); < 0,0001	0,4250 (0,31; 0,55); < 0,0001
RAI-Stadium bei *Screening*							
0-II	76	59 (77,6)	71	26 (36,6)	6,12 (2,95; 12,69); < 0,0001	2,13 (1,53; 2,95); < 0,0001	0,41 (0,26; 0,56); < 0,0001
III-IV	60	53 (88,3)	62	21 (33,9)	14,20 (5,53; 36,47); < 0,0001	2,57 (1,80; 3,67); < 0,0001	0,55 (0,40; 0,69); < 0,0001
Zugehörigkeit „no go“-Population							
ungeeignet	40	36 (90,0)	41	12 (29,3)	24,72 (6,21; 98,35); < 0,0001	3,15 (1,92; 5,17); < 0,0001	0,61 (0,44; 0,77); < 0,0001
geeignet	96	76 (79,2)	92	35 (38,0)	5,93 (3,11; 11,31); < 0,0001	2,06 (1,56; 2,73); < 0,0001	0,41 (0,28; 0,54); < 0,0001

Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkt Gesamtansprechen

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anzahl (%)	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anzahl (%)			
PCYC-1115-CA							
Gesamtansprechen							
Geschlecht							
männlich	88	75 (85,2)	81	24 (29,6)	13,57 (6,35; 29,01); < 0,0001	2,88 (2,03; 4,07); < 0,0001	0,56 (0,43; 0,68); < 0,0001
weiblich	48	37 (77,1)	52	23 (44,2)	4,07 (1,65; 10,03); 0,0025	1,68 (1,20; 2,35); 0,0014	0,33 (0,15; 0,51); 0,0003
Histologischer Befund							
SLL	13	8 61,5	7	5 (71,4)	1,11 (0,17; 7,48); 1,00	1,04 (0,43; 2,56); 0,91	-0,099 (-0,53; 0,33); 0,65
CLL	123	104 (84,6)	126	42 (33,3)	11,18 (6,00; 20,85); < 0,0001	2,53 (1,96; 3,27); < 0,0001	0,51 (0,41; 0,62); < 0,0001
Serum β_2-Mikroglobulin							
≤ 3,5 mg/L	41	28 (68,3)	33	13 (39,4)	4,14 (1,42; 12,07); 0,014	1,84 (1,14; 2,97); 0,0082	0,29 (0,070; 0,51); 0,0098
> 3,5 mg/L	85	76 (89,4)	89	32 (36,0)	14,95 (6,53; 34,21); < 0,0001	2,47 (1,85; 3,29); < 0,0001	0,54 (0,42; 0,65); < 0,0001
Fehlend	10	8 (80,0)	11	2 (18,2)	23,50 (1,81; 304,38); 0,012	4,46 (1,21; 16,41); 0,0046	0,62 (0,28; 0,96); 0,0003

Krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunktes krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad, Studie PCYC-1115-CA

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Nacht-schweiß	Fieber	Gewichts-verlust	Abdominale Schmerzen	Anorexie
Zugehörig-keit „no go“-Population (ja vs. nein)	0,48	**0,12**	-	0,83	0,50	**0,07**

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population lieferte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Nachtschweiß (p = 0,12) und Anorexie (p = 0,07) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag für alle weiteren Subgruppen keine Analyse vor.

Für die Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome um ≥ 1 Grad war eine Subgruppenanalyse aufgrund der niedrigen Falllzahlen nicht sinnvoll.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen MCID-Anstieg

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg EORTC QLQ-C30 Symptome (MCID10), Studie PCYC-11-15-CA

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,086	**0,067**	0,58	0,39	0,46	0,99	0,48	0,81	0,57
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,46	0,79	0,57	0,47	0,62	**0,044**	0,86	0,50	0,65
Ethnizität (weiß vs. andere)	0,83	0,58	0,89	0,82	0,29	0,89	**0,13**	0,65	0,84
Geographische Region (USA vs. andere)	0,52	0,70	0,96	**0,081**	0,77	0,55	0,82	0,98	0,50
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,52	**0,13**	**0,050**	0,93	0,99	0,56	0,21	0,79	**0,14**
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,76	0,87	0,74	0,19	**0,057**	0,47	0,65	0,74	0,48
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,72	0,76	0,28	0,46	**0,015**	0,45	0,29	0,46	0,55

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,58	0,36	0,40	0,46	0,96	0,26	0,88	0,98	0,21
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	0,36	1,00	**0,043**	0,51	0,85	0,94	**0,14**	0,47	0,54
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,99	0,99	**0,057**	**0,20**	**0,051**	0,29	0,58	0,52	0,59
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	**0,18**	0,34	0,75	0,44	0,95	**0,18**	0,97	0,25	0,74
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,93	**0,14**	0,75	**0,027**	0,81	0,75	0,94	0,94	**0,13**
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,23	**0,15**	0,57	**0,14**	0,74	**0,011**	0,30	0,94	**0,017**

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,71	0,81	0,31	0,53	0,42	0,30	**0,016**	**0,011**	0,68
Zugehörigkeit „no go"-Population (ja vs. nein)	0,74	**0,062**	0,39	0,48	0,59	0,68	0,73	0,68	0,76

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppe Alter lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,067) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Appetitlosigkeit (p = 0,044) einen Beleg auf eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppe Ethnizität ergab sich bei dem Endpunkt Obstipation (p = 0,13) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Dyspnoe (p = 0,081) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Histologischer Befund

Für die Subgruppe Histologischer Befund lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (p = 0,13), Schmerz (p = 0,050) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,14) Hinweise auf Effektmodifikation.

Rai-Stadium bei Screening

Für die Subgruppe Rai-Stadium bei Screening lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Insomnie (p = 0,057) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status

Für die Subgruppe ECOG Performance-Status lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Insomnie (p = 0,015) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Schmerz (p = 0,043) einen Beleg auf Effektmodifikation. Zudem zeigte sich für den Endpunkt Obstipation (p = 0,14) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur Baseline

Für die Subgruppe Zytopenie zur Baseline lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Schmerz (p = 0,05), Dyspnoe (p = 0,20) und Insomnie (p = 0,051) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,18) und Appetitlosigkeit (p = 0,18) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen (p = 0,14) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,13) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Dyspnoe (p = 0,027) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors

Für die Subgruppe begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen (p = 0,15) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,14) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Appetitlosigkeit (p = 0,011) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Obstipation (p = 0,016) und Diarrhö (p = 0,011) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go“-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,062) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Anstieg EORTC Symptome (MCID10), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
PCYC-1115-CA										
Fatigue										
Alter										
< 70 Jahre	40	15 (37,5)	n. e.	40	26 (65,0)	2,8	0,32 (0,13; 0,80); 0,015	0,58 (0,36; 0,91); 0,025	-0,28 (-0,49; -0,064); 0,011	0,39 (0,20; 0,74); 0,0043
≥ 70 Jahre	96	60 (62,5)	5,6	93	62 (66,7)	3,7	0,83 (0,46; 1,51); 0,55	0,94 (0,76; 1,16); 0,65	-0,042 (-0,18; 0,095); 0,55	0,81 (0,56; 1,17); 0,27
Del11q										
Nein	101	55 (54,5)	8,4	96	66 (68,8)	2,8	0,54 (0,30; 0,97); 0,040	0,79 (0,63; 0,99); 0,042	-0,14 (-0,28; -0,0087); 0,037	0,62 (0,43; 0,89); 0,011
Ja	29	19 (65,5)	3,5	25	15 (60,0)	3,7	1,27 (0,42; 3,83); 0,68	1,092 (0,72; 1,65); 0,78	0,055 (-0,20; 0,31); 0,68	1,022 (0,51; 2,058); 0,95
Fehlend	6	1 (16,7)	n. e.	12	7 (58,3)	3,2	0,14 (0,013; 1,63); 0,12	0,29 (0,045; 1,82); 0,15	-0,42 (-0,83; -0,0083); 0,046	0,19 (0,022; 1,55); 0,12

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Übelkeit und Erbrechen										
Alter										
< 70 Jahre	40	11 (27,5)	n. e.	40	24 (60,0)	3,7	0,25 (0,099; 0,65); 0,0041	0,46 (0,26; 0,81); 0,0065	-0,33 (-0,53; -0,12); 0,0019	0,31 (0,15; 0,65); 0,0017
≥ 70 Jahre	96	43 (44,8)	n. e.	93	50 (53,8)	6,2	0,70 (0,39; 1,24); 0,22	0,83 (0,62; 1,12); 0,25	-0,09 (-0,23; 0,052); 0,22	0,65 (0,43; 0,99); 0,046
Histologischer Befund										
SLL	13	3 (23,1)	n. e.	7	5 (71,4)	3,7	0,12 (0,015; 0,97); 0,046	0,32 (0,11; 0,97); 0,062	-0,48 (-0,89; -0,078); 0,019	0,18 (0,04; 0,81); 0,025
CLL	123	51 (41,5)	n. e.	126	69 (54,8)	5,5	0,59 (0,35; 0,97); 0,036	0,76 (0,58; 0,99); 0,043	-0,13 (-0,26; -0,010); 0,034	0,58 (0,40; 0,84); 0,0037

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Serum β_2- Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	13 (31,7)	n. e.	33	22 (66,7)	2,8	0,23 (0,087; 0,62); 0,0034	0,48 (0,29; 0,79); 0,0047	-0,35 (-0,56; -0,13); 0,0014	0,34 (0,17; 0,69); 0,0028
> 3,5 mg/L	85	38 (44,7)	n. e.	89	47 (52,8)	5,5	0,72 (0,40; 1,31); 0,29	0,85 (0,62; 1,15); 0,29	-0,081 (-0,23; 0,067); 0,28	0,65 (0,42; 1,004); 0,052
Fehlend	10	3 (30,0)	n. e.	11	5 (45,5)	8,3	0,51 (0,085; 3,11); 0,47	0,66 (0,21; 2,078); 0,66	-0,16 (-0,56; 0,25); 0,46	0,50 (0,12; 2,11); 0,34
Verwendung eines CYP3A-Inhibitors										
Nein	91	33 (36,3)	n. e.	104	60 (57,7)	3,7	0,42 (0,23; 0,74); 0,0030	0,63 (0,46; 0,86); 0,0040	-0,21 (-0,35; 0,077); 0,0022	0,43 (0,28; 0,67); 0,0002
Ja	45	21 (46,7)	n. e.	29	14 (48,3)	8,3	0,94 (0,37; 2,39); 0,89	0,97 (0,59; 1,58); 1,00	-0,016 (-0,25; 0,22); 0,89	0,90 (0,45; 1,80); 0,76
Zugehörigkeit „no go“-Population										
Ja	40	20 (50,0)	10,3	41	20 (48,8)	6,2	1,050 (0,44; 2,51); 0,91	1,025 (0,66; 1,59); 1,000	0,012 (-0,21; 0,23); 0,91	0,76 (0,403; 1,42); 0,39
nein	96	34 (35,4)	n. e.	92	54 (58,7)	3,7	0,39 (0,21; 0,696); 0,0015	0,603 (0,44; 0,83); 0,0021	-0,23 (-0,37; -0,094); 0,0010	0,46 (0,29; 0,71); 0,0005

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Schmerz										
Histologischer Befund										
SLL	13	5 (38,5)	n. e.	7	5 (71,4)	4,6	0,25 (0,034; 1,82); 0,17	0,54 (0,23; 1,24); 0,35	-0,33 (-0,76; 0,097); 0,13	0,29 (0,075; 1,092); 0,067
CLL	123	84 (68,3)	5,5	126	69 (54,8)	5,7	1,78 (1,061; 2,98; 0,029	1,25 (1,022; 1,52); 0,037	0,14 (0,016; 0,26); 0,027	1,15 (0,83; 1,60); 0,39
Zytopenie zur *Baseline*										
Nein	64	37 (57,8)	5,6	60	36 (60,0)	5,5	0,91 (0,45; 1,87); 0,80	0,96 (0,72; 1,29); 0,86	-0,022 (-0,20; 0,15); 0,80	0,87 (0,54; 1,39); 0,56
Ja	72	52 (72,2)	5,5	73	38 (52,1)	6,2	2,39 (1,20; 4,78); 0,013	1,39 (1,067; 1,80); 0,016	0,20 (0,047; 0,36); 0,011	1,25 (0,82; 1,92); 0,30
Dyspnoe										
Geographische Region										
USA	31	16 (51,6)	16,6	29	10 (34,5)	18,9	2,027 (0,72; 5,74); 0,18	1,50 (0,82; 2,75); 0,20	0,17 (-0,075; 0,42); 0,17	1,17 (0,53; 2,62); 0,70
Andere	105	37 (35,2)	n. e.	104	45 (43,3)	15,1	0,71 (0,41; 1,25); 0,24	0,81 (0,58; 1,14); 0,26	-0,08 (-0,21; 0,052); 0,23	0,65 (0,42; 1,006); 0,053

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
RAI-Stadium zur *Baseline*										
0-II	76	26 (34,2)	n. e.	71	31 (43,7)	14,7	0,67 (0,34; 1,31); 0,24	0,78 (0,52; 1,18); 0,31	-0,095 (-0,25; 0,063); 0,24	0,62 (0,37; 1,051); 0,076
III-IV	60	27 (45,0)	19,1	62	24 (38,7)	18,9	1,30 (0,63; 2,66); 0,48	1,16 (0,76; 1,77); 0,58	0,063 (-0,11; 0,24); 0,48	0,92 (0,53; 1,61); 0,78
Zytopenie zur *Baseline*										
Nein	64	25 (39,1)	n. e.	60	30 (50,0)	11,2	0,64 (0,31; 1,31); 0,22	0,78 (0,53; 1,16); 0,28	-0,11 (-0,28; 0,065); 0,22	0,59 (0,35; 1,021); 0,056
Ja	72	28 (38,9)	n. e.	73	25 (34,2)	n. e.	1,22 (0,62; 2,40); 0,56	1,14 (0,74; 1,75); 0,61	0,046 (-0,11; 0,20); 0,56	0,94 (0,54; 1,61); 0,81
Insomnie										
RAI-Stadium zur *Baseline*										
0-II	76	29 (38,2)	n. e.	71	32 (45,1)	14,7	0,75 (0,39; 1,45); 0,40	0,85 (0,58; 1,24); 0,41	-0,069 (-0,23; 0,090); 0,39	0,73 (0,44; 1,21); 0,22
III-IV	60	34 (56,7)	9,2	62	25 (40,3)	n. e.	1,94 (0,94; 3,98); 0,072	1,41 (0,97; 2,045); 0,10	0,16 (-0,012; 0,34); 0,067	1,36 (0,81; 2,29); 0,25

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Zytopenie zur *Baseline*										
Nein	64	25 (39,1)	n. e.	60	29 (48,3)	14,7	0,69 (0,34; 1,40); 0,30	0,81 (0,54; 1,21); 0,37	-0,093 (-0,27; 0,081); 0,30	0,66 (0,38; 1,13); 0,13
Ja	72	38 (52,8)	9,3	73	28 (38,4)	n. e.	1,80 (0,93; 3,48); 0,082	1,38 (0,96; 1,98); 0,096	0,14 (-0,016; 0,30); 0,078	1,34 (0,82; 2,20); 0,24
Appetitlosigkeit										
Del11q										
Nein	101	43 (42,6)	n. e.	96	53 (55,2)	6,2	0,60 (0,34; 1,057); 0,077	0,77 (0,58; 1,030); 0,088	-0,13 (-0,26; 0,012); 0,074	0,61 (0,41; 0,92); 0,019
Ja	29	15 (51,7)	18,4	25	13 (52,0)	8,5	0,99 (0,34; 2,89); 0,98	1,00 (0,59; 1,67); 1,0000	-0,003 (-0,27; 0,26); 0,98	0,74 (0,34; 1,60); 0,44
Fehlend	6	0 (0,0)	n. e.	12	4 (33,3)	n. e.	0,000 (0,000; n. b.) 0,96	n. b. (n. b. ; n. b.) 0,25	-0,33 (-0,60; -0,067) 0,014	0,000 (0,000; n. b.) 1,00

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Obstipation										
Ethnizität										
Andere	16	9 (56,3)	14,3	8	2 (25,0)	n. e.	3,86 (0,59; 25,29); 0,16	2,25 (0,63; 8,057); 0,21	0,31 (-0,074; 0,70); 0,11	1,24 (0,26; 5,89); 0,79
Weiß	120	40 (33,3)	n. e.	125	44 (35,2)	n. e.	0,92 (0,54; 1,56); 0,76	0,95 (0,67; 1,34); 0,79	-0,019 (-0,14; 0,10); 0,76	0,75 (0,49; 1,17); 0,20
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	34 (35,1)	n. e.	102	39 (38,2)	n. e.	0,87 (0,49; 1,55) 0,64	0,917 (0,64; 1,32); 0,66	-0,032 (-0,17; 0,10); 0,64	0,72 (0,45; 1,15); 0,17
Ja (> ULN)	39	15 (38,5)	20,2	31	7 (22,6)	n. e.	2,14 (0,74; 6,19); 0,16	1,70 (0,79; 3,65); 0,20	0,16 (-0,053; 0,37); 0,14	1,34 (0,54; 3,30); 0,53
Finanzielle Schwierigkeiten										
Histologischer Befund										
SLL	13	7 (53,8)	16,8	7	1 (14,3)	n. e.	7,00 (0,65; 75,69); 0,11	3,77 (0,57; 24,78); 0,16	0,40 (0,021; 0,77); 0,039	8,15 (0,93; 71,47); 0,058
CLL	123	45 (36,6)	n. e.	126	38 (30,2)	19,2	1,34 (0,79; 2,27); 0,28	1,21 (0,85; 1,73); 0,35	0,064 (-0,053; 0,18); 0,28	1,018 (0,66; 1,58); 0,94

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Serum β_2-Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	17 (41,5)	n. e.	33	11 (33,3)	n. e.	1,42 (0,55; 3,68); 0,47	1,24 (0,68; 2,28); 0,63	0,081 (-0,14; 0,30); 0,47	1,30 (0,61; 2,78); 0,50
> 3,5 mg/L	85	32 (37,6)	n. e.	89	28 (31,5)	19,2	1,32 (0,70; 2,46); 0,39	1,20 (0,79; 1,81); 0,43	0,062 (-0,079; 0,20); 0,39	0,97 (0,58; 1,62); 0,91
Fehlend	10	3 (30,0)	n. e.	11	0 (0,0)	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,95	0,090	0,30 (0,016; 0,58); 0,038	7,60E7 (0,000; n. b.); 1,00

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 MCID Anstieg EORTC Symptome (MCID10), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
Schmerz										
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	69 (71,1)	4,6	102	55 (53,9)	5,8	2,11 (1,17; 3,79); 0,013	1,32 (1,06; 1,64); 0,013	0,17 (0,04; 0,30); 0,011	1,24 (0,86; 1,78); 0,24
Ja (> ULN)	39	20 (51,3)	11,0	31	19 (61,3)	4,5	0,67 (0,26; 1,73); 0,40	0,84 (0,55; 1,23); 0,47	-0,10 (-0,33; 0,13); 0,40	0,64 (0,34; 1,23); 0,18
Dyspnoe										
Serum β_2-Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	9 (22,0)	n. e.	33	16 (48,5)	15,1	0,30 (0,11; 0,82); 0,019	0,45 (0,23; 0,89); 0,026	-0,27 (-0,48; -0,053); 0,014	0,36 (0,16; 0,83); 0,016
> 3,5 mg/L	85	42 (49,4)	16,6	89	36 (40,4)	18,9	1,44 (0,79; 2,62); 0,24	1,22 (0,88; 1,70); 0,29	0,09 (-0,058; 0,24); 0,23	1,008 (0,64; 1,58); 0,97
Fehlend	10	2 (20,0)	n. e.	11	3 (27,3)	n. e.	0,67 (0,087; 5,13); 0,70	0,73 (0,15; 3,53); 1,00	-0,073 (-0,43; 0,29); 0,69	0,32 (0,033; 3,088); 0,33

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
Insomnie										
ECOG Performance-Status										
0-1	125	57 (45,6)	20,2	121	56 (46,3)	14,7	0,97 (0,59; 1,61); 0,91	0,99 (0,75; 1,29); 1,00	-0,007 (-0,13; 0,12); 0,91	0,87 (0,60; 1,27); 0,48
2	11	6 (54,5)	9,3	12	1 (8,3)	n. e.	n. b. (1,24; 140,68); 0,033	6,55 (0,93; 46,12); 0,027	0,46 (0,13; 0,80); 0,0066	6,46 (0,78; 53,80); 0,085
Appetitlosigkeit										
Geschlecht										
Männlich	88	33 (37,5)	n. e.	81	46 (56,8)	6,2	0,46 (0,25; 0,85); 0,013	0,66 (0,48; 0,92); 0,014	-0,19 (-0,34; -0,045); 0,011	0,45 (0,29; 0,72); 0,0007
Weiblich	48	25 (52,1)	8,3	52	24 (46,2)	18,2	1,27 (0,58; 2,78); 0,55	1,13 (0,76; 1,68); 0,69	0,059 (-0,14; 0,26); 0,55	1,15 (0,65; 2,020); 0,64

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
Obstipation										
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors										
Nein	131	49 (37,4)	n. e.	128	43 (33,6)	n. e.	1,18 (0,71; 1,97); 0,52	1,11 (0,80; 1,55); 0,60	0,038 (-0,078; 0,15); 0,52	0,88 (0,58; 1,33); 0,53
Ja	5	0 (0,0)	n. e.	5	3 (60,0)	7,4	0,00 (0,00; 28E109) 0,93	0,17	-0,60 (-1,00; -0,17); 0,0062	0,00 (0,00; n. b.); 1,00
Diarrhö										
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors										
Nein	131	72 (55,0)	9,2	128	45 (35,2)	n. e.	2,25 (1,37; 3,71); 0,0015	1,56 (1,18; 2,072); 0,0018	0,20 (0,079; 0,32); 0,0011	1,65 (1,13; 2,41); 0,010
Ja	5	1 (20,0)	n. e.	5	4 (80,0)	9,3	0,063 (0,003; 1,39); 0,080	0,25 (0,041; 1,52); 0,21	-0,60 (-1,00; -0,10); 0,018	0,17 (0,019; 1,58); 0,12

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen MCID-Senkung

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Senkung EORTC QLQ-C30 Symptome (MCID10), Studie PCYC-1115-CA

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,93	0,75	0,23	**0,16**	0,37	0,91	0,55	0,83	0,62
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,39	0,60	**0,15**	0,40	0,35	0,27	0,81	0,64	0,34
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,53	0,50	**0,074**	**0,045**	0,27	0,83	**0,044**	0,34	0,74
Geographische Region (USA vs. andere)	**0,12**	0,68	0,30	**0,11**	0,47	0,55	**0,011**	0,97	0,51
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,30	0,65	0,52	0,57	0,45	0,53	**0,17**	**0,15**	0,41
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,45	0,24	**0,085**	0,88	0,60	0,40	0,94	0,46	0,38
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	**0,15**	0,89	0,98	0,58	0,57	0,93	**0,013**	**0,099**	0,97

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,93	0,29	0,73	0,74	0,74	0,74	0,29	0,42	0,47
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,10**	0,68	0,36	0,23	0,79	0,87	0,81	0,24	**0,11**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,77	0,67	0,30	0,23	0,74	0,40	0,48	0,35	0,28
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	**0,078**	0,20	0,72	0,95	0,42	0,29	0,60	1,00	**0,13**
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,32	0,54	0,34	0,21	0,88	0,76	0,84	0,85	0,46
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	**0,12**	0,98	0,51	0,49	**0,11**	**0,19**	**0,13**	0,66	**0,088**

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,37	0,86	0,91	0,59	0,45	0,25	0,46	0,23	0,23
Zugehörigkeit „no go"-Population (ja vs. nein)	**0,16**	0,79	0,55	0,54	0,57	0,47	0,63	0,83	0,76

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppe Alter lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Dyspnoe (p = 0,16) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Schmerz (p = 0,15) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppe *Ethnizität* ergab sich bei dem Endpunkt Schmerz (p = 0,074) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Zudem ergab sich bei den Endpunkten Dyspnoe (p = 0,045) und Obstipation (p = 0,044) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,12) und Dyspnoe (p = 0,11) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Für die Subgruppe Geographische Region lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Obstipation (p = 0,011) einen Beleg auf eine Effektmodifikation.

Histologischer Befund

Für die Subgruppe Histologischer Befund lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Obstipation (p = 0,17) und Diarrhö (p = 0,15) Hinweise auf Effektmodifikation.

Rai-Stadium bei Screening

Für die Subgruppe Rai-Stadium bei Screening lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation beim Endpunkt Schmerz (p = 0,085) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status

Für die Subgruppe ECOG Performance-Status ergab sich bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,15) und Diarrhö (p = 0,099) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Zudem ergab sich bei dem Endpunkte Obstipation (p = 0,013) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Fatigue (p = 0,10) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,11) Hinweise auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Fatigue (p = 0,078) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,13) Hinweise auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors

Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation zeigte für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,12), Insomnie (p = 0,11), Appetitlosigkeit (p = 0,19), Obstipation (p = 0,13) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,088) Hinweise auf Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go“-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population ergab sich für den Endpunkt Fatigue (p = 0,16) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Senkung EORTC Symptome (MCID10), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
PCYC-1115-CA										
Fatigue										
Geographische Region										
USA	31	20 (64,5)	4,9	29	20 (69,0)	2,7	0,82 (0,28; 2,40); 0,72	0,94 (0,65; 1,34); 0,79	-0,044 (-0,28; 0,19); 0,71	0,71 (0,38; 1,35); 0,30
Andere	105	69 (65,7)	2,8	104	49 (47,1)	18,2	2,15 (1,23; 3,76); 0,0071	1,40 (1,091; 1,78); 0,0081	0,19 (0,054; 0,32); 0,0058	1,54 (1,053; 2,26); 0,026
ECOG Performance-Status										
0-1	125	80 (64,0)	3,7	121	64 (52,9)	5,0	1,58 (0,95; 2,64); 0,078	1,21 (0,98; 1,50); 0,093	0,11 (-0,011; 0,23); 0,075	1,21 (0,86; 1,71); 0,26
2	11	9 (81,8)	1,2	12	5 (41,7)	n. e.	6,30 (0,93; 42,73); 0,060	1,96 (0,95; 4,055); 0,089	0,40 (0,041; 0,76); 0,029	3,077 (0,87; 10,92); 0,082

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	58 (59,8)	4,9	102	53 (52,0)	4,6	1,38 (0,78; 2,41); 0,27	1,15 (0,90; 1,47); 0,32	0,078 (-0,059; 0,22); 0,26	1,082 (0,73; 1,60); 0,69
Ja (> ULN)	39	31 (79,5)	1,9	31	16 (51,6)	5,0	3,63 (1,27; 10,37); 0,016	1,54 (1,057; 2,24); 0,021	0,28 (0,062; 0,50); 0,012	2,18 (1,16; 4,10); 0,015
Del11q										
Ja	101	60 (59,4)	3,7	96	51 (53,1)	5,0	1,29 (0,73; 2,27); 0,37	1,12 (0,87; 1,43); 0,39	0,063 (-0,076; 0,20); 0,37	1,14 (0,77; 1,69); 0,50
Nein	29	24 (82,8)	3,2	25	12 (48,0)	10,1	5,20 (1,50; 18,015); 0,0093	1,72 (1,11; 2,68); 0,0097	0,35 (0,11; 0,59); 0,0044	1,75 (0,86; 3,55); 0,12
Fehlend	6	5 (83,3)	1,5	12	6 (50,0)	n. e.	5,00 (0,44; 56,62); 0,19	1,67 (0,85; 3,26); 0,32	0,33 (-0,078; 0,74); 0,11	2,22 (0,61; 8,053); 0,22
Verwendung eines CYP3A Inhibitors										
Nein	91	56 (61,5)	4,7	104	56 (53,8)	3,7	1,37 (0,77; 2,43); 0,28	1,14 (0,898; 1,45); 0,31	0,077 (-0,062; 0,22); 0,28	1,081 (0,74; 1,59); 0,69
Ja	45	33 (73,3)	1,9	29	13 (44,8)	18,5	3,39 (1,26; 9,072); 0,015	1,65 (1,053; 2,54) 0,016	0,29 (0,063; 0,51); 0,012	2,16 (1,11; 4,19); 0,024

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Zugehörigkeit „no go“-Population										
Ja	40	29 (72,5)	1,9	41	19 (46,3)	18,2	3,53 (1,21; 7,71); 0,018	1,56 (1,069; 2,29); 0,0236	0,26 (0,056; 0,47); 0,013	1,91 (1,049; 3,48); 0,034
Nein	96	60 (62,5)	4,6	92	50 (54,3)	3,7	1,40 (0,78; 2,01); 0,26	1,15 (0,902; 1,47); 0,3006	0,082 (-0,059; 0,22); 0,26	1,10 (0,74; 1,62); 0,63
Schmerz										
Geschlecht										
Männlich	88	27 (30,7)	n. e.	81	27 (33,3)	n. e.	0,89 (0,46; 1,69); 0,71	0,92 (0,59; 1,43); 0,74	-0,027 (-0,17; 0,11); 0,71	0,83 (0,48; 1,44); 0,51
Weiblich	48	21 (43,8)	n. e.	52	15 (28,8)	n. e.	1,92 (0,84; 4,39); 0,12	1,52 (0,89; 2,59); 0,15	0,15 (-0,038; 0,34); 0,12	1,73 (0,88; 3,42); 0,11
Ethnizität										
Andere	16	8 (50,0)	14,7	8	1 (12,5)	n. e.	7,00 (0,69; 70,74); 0,099	4,00 (0,60; 26,68); 0,18	0,38 (0,040; 0,71); 0,029	2,85 (0,35; 23,18); 0,33
Weiß	120	40 (33,3)	n. e.	125	41 (32,8)	n. e.	1,024 (0,60; 1,75); 0,93	1,016 (0,71; 1,45); 1,00	0,005 (-0,11; 0,12); 0,93	1,007 (0,64; 1,57); 0,98

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
RAI-Stadium bei *Screening*										
0-II	76	26 (34,2)	n. e.	71	28 (39,4)	n. e.	0,80 (0,41; 1,56); 0,51	0,87 (0,57; 1,33); 0,61	-0,052 (-0,21; 0,10); 0,51	0,80 (0,46; 1,38); 0,41
III-IV	60	22 (36,7)	n. e.	62	14 (22,6)	n. e.	1,99 (0,90; 4,39); 0,091	1,62 (0,92; 2,87); 0,11	0,14 (-0,020; 0,30); 0,085	1,68 (0,85; 3,33); 0,14
Dyspnoe										
Alter										
< 70 Jahre	40	17 (42,5)	n. e.	40	10 (25,0)	n. e.	2,22 (0,86; 5,74); 0,10	1,70 (0,89; 3,25); 0,16	0,18 (-0,029; 0,38); 0,092	1,82 (0,82; 4,030); 0,14
≥ 70 Jahre	96	34 (35,4)	n. e.	93	33 (35,5)	n. e.	1,00 (0,55; 1,81); 0,99	1,00 (0,68; 1,47); 1,00	-0,001 (-0,14; 0,14); 0,99	0,95 (0,58; 1,55); 0,83
Geographische Region										
USA	31	8 (25,8)	n. e.	29	11 (37,9)	n. e.	0,57 (0,19; 1,71); 0,32	0,68 (0,32; 1,45); 0,41	-0,12 (-0,36; 0,11); 0,31	0,60 (0,24; 1,51); 0,28
Andere	105	43 (41,0)	n. e.	104	32 (30,8)	n. e.	1,56 (0,88; 2,76); 0,13	1,33 (0,92; 1,92); 0,15	0,10 (-0,028; 0,23); 0,12	1,36 (0,85; 2,17); 0,20

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Insomnie										
Verwendung eines CYP3A Inhibitors										
Nein	91	34 (37,4)	n. e.	104	47 (45,2)	15,5	0,72 (0,41; 1,28); 0,27	0,83 (0,59; 1,16); 0,31	-0,078 (-0,22; 0,06); 0,27	0,73 (0,46; 1,15); 0,17
Ja	45	44 (48,9)	20,2	29	10 (34,5)	n. e.	1,82 (0,69; 4,76); 0,22	1,42 (0,79; 2,54); 0,24	0,14 (-0,082; 0,37); 0,21	1,52 (0,70; 3,29); 0,29
Appetitlosigkeit										
Verwendung eines CYP3A Inhibitors										
Nein	91	25 (27,5)	n. e.	104	28 (26,9)	n. e.	1,028 (0,55; 1,94); 0,93	1,020 (0,64; 1,62); 1,00	0,005 (-0,12; 0,13); 0,93	0,96 (0,56; 1,66); 0,89
Ja	45	13 (28,9)	n. e.	29	4 (13,8)	n. e.	2,54 (0,74; 8,75); 0,14	2,094 (0,76; 5,80); 0,16	0,15 (-0,032; 0,33); 0,11	2,29 (0,73; 7,23); 0,16
Obstipation										
Histologischer Befund										
SLL	13	2 (15,4)	n. e.	7	0 (0,0)	n. e.	n. b. (0,00; n. b.); 0,95	0,96 (0,61; 1,50); 0,52	0,15 (-0,042; 0,35); 0,12	n. b. (0,00; n. b.); 1,00
CLL	123	28 (22,8)	n. e.	126	30 (23,8)	n. e.	0,94 (0,52; 1,70); 0,85	n. b (n. b; n. b.) 0,88	-0,010 (-0,12; 0,095); 0,85	0,89 (0,53; 1,49); 0,65

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Verwendung eines CYP3A Inhibitors										
Nein	91	20 (22,0)	n. e.	104	27 (26,0)	n. e.	0,80 (0,41; 1,56); 0,52	0,85 (0,51; 1,40); 0,62	-0,040 (-0,16; 0,0799); 0,51	0,77 (0,43; 1,39); 0,39
Ja	45	10 (22,2)	n. e.	29	3 (10,3)	n. e.	2,48 (0,62; 9,91); 0,20	2,15 (0,65; 7,15); 0,23	0,12 (-0,046; 0,28); 0,16	2,29 (0,63; 8,38); 0,21
Diarrhö										
Histologischer Befund										
SLL	13	2 (15,4)	n. e.	7	0 (0,0)	n. e.	n. b. (0,00; n. b.); 0,95	0,81 (0,38; 1,70); 0,52	0,15 (-0,042; 0,35); 0,12	n. b. (0,00; n. b.); 1,00
CLL	123	11 (8,9)	n. e.	126	14 (11,1)	n. e.	0,79 (0,34; 1,81); 0,57	n. b (n. b; n. b.) 0,67	-0,022 (-0,096; 0,053); 0,57	0,75 (0,34; 1,67); 0,48
ECOG Performance Status										
0-1	125	13 (10,4)	n. e.	121	12 (9,9)	n. e.	1,054 (0,46; 2,41); 0,90	1,049 (0,50; 2,21); 1,00	0,005 (-0,071; 0,080); 0,90	1,009 (0,46; 2,22); 0,98
2	11	0 (0,0)	n. e.	12	2 (16,7)	n. e.	0,00 (0,00; n. b.); 0,94	0,48	-0,17 (-0,38; 0,044); 0,12	0,00 (0,00; n. b.); 1,00

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Finanzielle Schwierigkeiten										
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	16 (16,5)	n. e.	102	20 (19,6)	22,1	0,81 (0,39; 1,67); 0,57	0,84 (0,46; 1,53); 0,59	-0,031 (-0,14; 0,076); 0,57	0,76 (0,39; 1,48); 0,41
Ja (> ULN)	39	9 (23,1)	n. e.	31	3 (9,7)	n. e.	2,80 (0,69; 11,41); 0,15	2,39 (0,71; 8,066); 0,20	0,13 (-0,034; 0,30); 0,12	2,28 (0,62; 8,49); 0,22
Del11q										
Nein	101	18 (17,8)	n. e.	96	17 (17,7)	n. e.	1,008 (0,49; 2,093); 0,98	1,006 (0,55; 1,84); 1,00	0,001 (-0,11; 0,11); 0,98	0,97 (0,49; 1,89); 0,92
Ja	29	7 (24,1)	n. e.	25	3 (12,0)	n. e.	2,33 (0,53; 10,21); 0,26	2,011 (0,58; 6,97); 0,31	0,12 (-0,080; 0,32); 0,24	1,66 (0,42; 6,64); 0,47
Fehlend	6	0 (0,0)	n. e.	12	3 (25,0)	n. e.	0,000 (0,00; n. b.); 0,95	n. b (n. b; n. b.) 0,51	-0,25 (-0,50; -0,005); 0,046	0,00 (0,00; n. b.); 1,00

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Verwendung eines CYP3A Inhibitors										
Nein	91	14 (15,4)	n. e.	104	20 (19,2)	n. e.	0,76 (0,36; 1,62); 0,48	0,80 (0,43; 1,49); 0,57	-0,038 (-0,14; 0,068); 0,48	0,71 (0,35; 1,42); 0,33
Ja	45	11 (24,4)	n. e.	29	3 (10,3)	n. e.	2,80 (0,71; 11,089); 0,14	2,36 (0,72; 7,75); 0,22	0,14 (-0,027; 0,31); 0,099	2,48 (0,69; 8,94); 0,17

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 MCID Senkung EORTC, Symptome, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
Dyspnoe										
Ethnizität										
Andere	16	9 (56,3)	5,1	8	1 (12,5)	n. e.	9,00 (0,89; 91,26); 0,063	4,50 (0,68; 29,60); 0,079	0,44 (0,10; 0,77); 0,010	3,76 (0,47; 30,22); 0,21
Weiß	120	42 (35,0)	n. e.	125	42 (33,6)	n. e.	1,064 (0,63; 1,80); 0,82	1,042 (0,74; 1,47); 0,89	0,014 (-0,10; 0,13); 0,82	1,019 (0,66; 1,58); 0,93
Obstipation										
Ethnizität										
Andere	16	2 (12,5)	n. e.	8	4 (50,0)	5,5	0,14 (0,019; 1,086); 0,060	0,25 (0,057; 1,087); 0,13	-0,38 (-0,76; 0,0075); 0,055	0,15 (0,027; 0,88); 0,035
Weiß	120	28 (23,3)	n. e.	125	26 (20,8)	n. e.	1,16 (0,63; 2,12); 0,63	1,12 (0,70; 1,80); 0,65	0,025 (-0,079; 0,13); 0,63	1,091 (0,64; 1,87); 0,75

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
Geographische Region										
USA	31	4 (12,9)	n. e.-	29	11 (37,9)	n. e.	0,24 (0,067; 0,88); 0,031	0,34 (0,12; 0,95); 0,037	-0,25 (-0,46; -0,038); 0,021	0,29 (0,091; 0,92); 0,036
Andere	105	26 (24,8)	n. e.	104	19 (18,3)	n. e.	1,47 (0,76; 2,87); 0,26	1,36 (0,80; 2,29); 0,31	0,065 (-0,046; 0,18); 0,25	1,33 (0,73; 2,41); 0,35
ECOG Performance Status										
0-1	125	30 (24,0)	n. e.	121	26 (21,5)	n. e.	1,15 (0,64; 2,097); 0,64	1,12 (0,70; 1,77); 0,65	0,025 (-0,080; 0,13); 0,64	1,076 (0,63; 1,83); 0,79
2	11	0 (0,0)	n. e.	12	4 (33,3)	n. e.	0,00 (0,00; n. b.); 0,95	n. b (n. b; n. b.) 0,093	-0,33 (-0,60; -0,067); 0,014	0,00 (0,00; n. b.); 1,00

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Interaktionstests für EORTC QLQ-C30 Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	**0,19**	1,00	0,60	**0,069**	0,57	0,49	0,37	0,91	0,44
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,0030**	**0,0044**	**0,0003**	0,44	**0,029**	0,27	0,73	0,80	0,34
Ethnizität (Weiß vs. andere)	**0,19**	0,64	**0,039**	**0,12**	0,35	**0,064**	0,77	**0,018**	0,41
Geographische Region (USA vs. andere)	0,70	0,45	0,65	0,95	0,56	0,63	0,75	**0,068**	**0,087**
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,49	0,77	**0,19**	0,31	0,77	0,61	0,59	0,22	0,70
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	**0,086**	0,37	0,86	0,46	0,59	0,81	**0,11**	0,41	0,95
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	**0,052**	0,31	0,52	0,59	0,44	0,50	0,47	0,41	**0,060**

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,84	**0,0011**	0,62	**0,13**	0,68	0,99	**0,19**	0,77	0,50
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,15**	0,47	0,39	0,45	0,39	0,73	0,59	**0,15**	**0,14**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,27	0,63	0,59	**0,027**	0,31	**0,044**	0,60	0,64	0,44
del11q (ja vs. Nein vs. Fehlend)	**0,10**	0,95	**0,20**	**0,12**	0,56	0,53	0,70	0,46	0,27
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,69	**0,11**	**0,19**	0,83	0,43	0,99	1,00	**0,15**	0,44
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	**0,11**	0,50	0,73	0,67	0,72	0,69	**0,18**	0,27	0,54

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,63	0,42	0,79	0,86	0,54	0,27	0,56	0,27	0,92
Zugehörigkeit „no go"-Population (ja vs. nein)	**0,16**	0,85	0,61	0,22	0,58	0,27	0,44	0,46	0,32

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppe Alter lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Fatigue (p = 0,19) und Dyspnoe (p = 0,069) Hinweise auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Fatigue (p = 0,0030), Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0044), Schmerz (p = 0,0003) und Insomnie (p = 0,029) Belege auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppe Ethnizität ergab sich bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,19), Dyspnoe (p = 0,12) und Appetitlosigkeit (p = 0,064) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Zudem ergab sich bei den Endpunkten Schmerz (p = 0,039) und Diarrhö (p = 0,18) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Diarrhö (p = 0,068) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,087) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Histologischer Befund

Für die Subgruppe Histologischer Befund lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Schmerz (p = 0,19) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Rai-Stadium bei Screening

Für die Subgruppe Rai-Stadium bei Screening lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,086) und Obstipation (p = 0,11) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status

Für die Subgruppe ECOG Performance-Status ergab sich bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,052) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,060)einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky disease)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky disease*) ergab sich bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,19), Dyspnoe (p = 0,12) und Appetitlosigkeit (p = 0,064) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Zudem ergab sich bei den Endpunkten Schmerz (p = 0,039) und Diarrhö (p = 0,18) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Fatigue (p = 0,15), Diarrhö (p = 0,15) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,14) Hinweise auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur Baseline

Für die Subgruppe Zytopenie zur Baseline lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Fatigue (p = 0,027) und Appetitlosigkeit (p = 0,044) Belege auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Fatigue (p = 0,10), Schmerz (p = 0,20) und Dyspnoe (p = 0,12) Hinweise auf Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (p = 0,11), Schmerz (p = 0,19) und Diarrhö (p = 0,15) Hinweise auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte Fatigue (p = 0,11) und Obstipation (p = 0,18) Hinweise auf Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go“-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population ergab sich für den Endpunkt Fatigue (p = 0,16) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
PCYC-1115-CA								
Fatigue								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 30,33 23,077	-7,62 4,49	40	37 25,23 22,17	-1,58 4,70	-6,041 (-13,45; 1,37); 0,11	-0,22 (-0,67; 0,24)
≥ 70 Jahre	96	92 28,38 21,50	-2,21 2,26	93	88 32,58 24,92	3,34 2,30	-5,55 (-9,84; -1,26); 0,012	-0,26 (-0,55; 0,036)
Ethnizität								
Andere	16	15 26,67 20,05	-13,85 5,62	8	7 22,22 18,14	-9,91 9,95	-3,94 (-23,19; 15,31); 0,67	-0,17 (-1,07; 0,73)
Weiß	120	114 29,24 22,19	-2,33 2,13	125	118 30,89 24,57	2,47 2,13	-4,80 (-8,67; -0,94); 0,015	-0,21 (-0,47; 0,048)
RAI-Stadium bei *Screening*								
0-II	76	71 31,14 22,59	-1,40 2,78	71	67 28,03 22,83	1,41 2,89	-2,81 (-7,55; 1,92); 0,24	-0,12 (-0,45; 0,21)
III-IV	60	58 26,25 20,89	-7,020 2,61	62	58 33,14 25,79	2,18 2,56	-9,20 (-14,99; -3,40); 0,0021	-0,47 (-0,84; -0,10)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
ECOG *Performance* Status								
0-1	125	119 28,48 22,016	-2,83 1,88	121	115 28,60 22,56	1,76 1,93	-4,59 (-8,33; -0,85); 0,016	-0,22 (-0,48; 0,034)
2	11	10 34,44 20,59	-12,62 7,51	12	10 51,11 34,026	6,38 9,72	-18,99 (-42,33; 4,35); 0,10	-0,70 (-1,60; 0,21)
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Nein (≤ ULN)	97	92 28,62 21,62	-2,55 2,12	102	97 30,47 23,69	1,75 2,17	-4,31 (-8,39; -0,23); 0,039	-0,21 (-0,49; 0,080)
Ja (> ULN)	39	37 29,73 22,840	-8,95 3,22	31	28 30,16 26,68	1,53 3,80	-10,48 (-18,84; -2,11); 0,015	-0,53 (-1,03; -0,031)
Del11q								
Nein	101	95 28,89 21,83	-2,58 2,81	96	90 29,88 24,74	1,16 2,83	-3,74 (-8,14; 0,66); 0,095	-0,14 (-0,43; 0,15)
Ja	29	28 33,73 21,49	-3,34 3,10	25	24 31,48 20,11	4,16 3,49	-7,50 (-14,47; -0,54); 0,035	-0,45 (-1,0; 0,10)
Fehlend	6	6 7,41 11,48	-17,15 10,54	11	11 32,32 30,41	10,33 7,91	-27,48 (-46,64; -8,33); 0,010	-1,063 (-2,13; 0,002)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
Verwendung eines CYP3A-Inhibitors								
Nein	91	86 28,30 22,13	-3,64 2,29	104	99 31,99 24,087	3,59 2,23	-7,23 (-11,58; -2,88); 0,0012	-0,33 (-0,62; -0,042)
Ja	45	43 30,23 21,60	-6,98 2,66	29	26 24,36 24,55	-9,081 3,72	2,11 (-5,36; 9,57); 0,58	0,12 (-0,37; 0,61)
Zugehörigkeit „no go“-Population								
ja	40	38 31,58 23,18	-5,65 3,80	41	38 34,50 25,28	3,99 3,48	-9,64 (-16,20; -3,07); 0,0046	-0,43 (-0,89; 0,025)
nein	96	91 27,84 21,37	-2,65 2,55	92	87 28,61 23,76	1,29 2,61	-3,94 (-8,56; 0,69); 0,095	-0,16 (-0,46; 0,13)
Übelkeit und Erbrechen								
Serum β_2-Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	41	37 3,15 6,62	0,14 1,53	33	32 13,021 18,81	6,62 1,94	-6,48 (-9,93; -3,03); 0,0004	-0,64 (-1,13; -0,16)
> 3,5 mg/L	85	84 3,77 8,32	0,12 0,88	89	83 7,43 15,45	3,64 0,89	-3,12 (-5,60; -1,43); 0,0011	-0,44 (-0,74; -0,13)
Fehlend	10	8 4,17 7,72	-2,94 3,36	11	10 8,33 18,002	-6,34 3,44	3,40 (-8,18; 14,98)	0,33 (-0,60; 1,27)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
Schmerz								
Histologischer Befund								
SLL	13	11 18,18 24,10	-3,35 8,42	7	7 19,048 22,42	-4,11 9,75	0,76 (-18,55; 20,072); 0,93	0,028 (-0,92; 0,98)
CLL	123	118 13,84 22,040	3,074 1,99	126	118 16,67 24,65	3,37 2,068	-0,30 (-4,046; 3,46); 0,88	-0,013 (-0,27; 0,24)
Del11q								
Nein	101	95 14,39 21,56	4,54 2,78	96	90 16,85 23,64	4,37 2,84	0,18 (-4,13; 4,48); 0,94	0,007 (-0,28; 0,30)
Ja	29	28 15,48 26,03	-2,97 3,53	25	24 17,36 24,81	2,28 3,89	-5,26 (-13,26; 2,75); 0,19	-0,28 (-0,83; 0,27)
Fehlend	6	6 5,56 8,61	-4,18 8,45	12	11 15,15 32,02	4,32 6,31	-8,50 (-25,44; 8,44); 0,28	-0,41 (-1,42; 0,59)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
Serum β_2-Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	41	37 14,41 19,71	-0,41 3,34	33	32 18,75 26,69	5,84 4,048	-6,25 (-13,94; 1,44); 0,11	-0,29 (-0,77; 0,19)
> 3,5 mg/L	85	84 14,68 23,63	1,87 1,94	89	83 16,27 24,28	1,81 1,91	0,062 (-4,49; 4,61); 0,98	0,004 (-0,30; 0,31)
Fehlend	10	8 8,33 17,82	-5,58 5,47	11	10 15,00 19,95	-8,67 5,02	3,085 (-11,40; 17,58); 0,65	0,2 (-0,73; 1,13)
Dyspnoe								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 14,41 22,96	-11,15 4,080	133	37 19,82 25,41	-0,062 4,36	-11,09 (-18,11; -4,071); 0,0024	-0,43 (-0,89; 0,028)
≥ 70 Jahre	96	92 19,57 24,78	-5,66 2,26	40	88 17,42 24,75	-3,90 2,33	-1,76 (-6,067; 2,55); 0,42	-0,081 (-0,37; 0,21)
Ethnizität								
Andere	16	15 13,33 16,90	-12,02 4,36	8	7 28,57 23,002	13,28 7,38	-25,31 (-40,61; -10,00); 0,0032	-1,44 (-2,45; -0,44)
Weiß	120	114 18,71 25,10	-6,75 2,095	125	118 17,51 24,93	-3,32 2,11	-3,43 (-7,27; 0,42); 0,081	-0,15 (-0,41; 0,11)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
Tumormasse (*Bulky disease*)								
< 5 cm	80	76 18,42 23,35	-5,50 2,18	90	85 14,12 18,82	-3,54 2,30	-1,96 (-6,54; 2,62); 0,40	-0,097 (-0,41; 0,21)
≥ 5 cm	54	52 17,31 25,98	-5,82 3,22	40	38 24,56 31,66	1,13 3,27	-6,94 (-13,56; -0,32); 0,040	-0,32 (-0,74; 0,10)
Fehlend	2	1 33,33 n. b.	n. b. n. b.	3	2 66,67 47,10	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.
Del11q								
Nein	101	95 17,90 25,64	-7,08 2,69	96	90 19,63 25,91	-2,84 2,74	-4,24 (-8,41; -0,076); 0,046	-0,16 (-0,45; 0,13)
Ja	29	28 21,43 20,72	-2,32 3,97	25	24 15,28 24,035	1,36 4,37	-3,68 (-12,69; 5,33); 0,42	-0,17 (-0,72; 0,37)
Fehlend	6	6 5,56 13,61	-29,23 8,14	12	11 12,12 16,82	-12,95 6,34	-16,28 (-32,72; 0,16); 0,052	-0,80 (-1,83; 0,24)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
Appetitlosigkeit								
Ethnizität								
Andere	16	15 6,67 13,80	-9,35 3,31	8	7 0,00 0,00	-0,18 5,79	-9,17 (-21,09; 2,75); 0,12	-0,69 (-1,60; 0,24)
Weiß	120	114 11,70 22,60	-1,92 1,71	125	118 14,12 22,82	2,085 1,74	-4,002 (-7,096; -0,91); 0,012	-0,22 (-0,47; 0,043)
Obstipation								
RAI-Stadium bei *Screening*								
0-II	76	71 10,80 23,077	-2,17 2,99	71	67 11,94 18,98	-3,092 3,14	0,93 (-4,26; 6,11); 0,72	0,036 (-0,30; 0,37)
III-IV	60	58 5,17 13,68	-0,44 1,87	62	58 16,67 23,57	4,30 1,88	-4,74 (-8,95; -0,52); 0,028	-0,33 (-0,70; 0,034)
Tumormasse *(Bulky Disease)*								
< 5 cm	80	76 8,77 19,90	-0,99 2,20	90	85 14,12 20,17	0,84 2,30	-1,82 (-6,49; 2,84); 0,44	-0,09 (-0,40; 0,22)
≥ 5 cm	54	52 7,69 19,38	0,71 2,60	40	38 10,53 17,51	1,34 2,67	-0,63 (-6,026; 4,77); 0,82	-0,035 (-0,45; 0,38)
Fehlend	2	1 0,00 n. b.	n. b. n. b.	3	2 83,33 (23,75)	n. b. n. b.	n. b. n. b.; n. b.	n. b. n. b.

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
Verwendung eines CYP3A-Inhibitors								
Nein	91	86 8,92 19,42	-0,18 2,075	104	99 13,13 18,94	-0,38 2,017	0,20 (-3,80; -4,2); 0,92	0,010 (-2,79; 0,30)
Ja	45	43 6,98 20,0	-1,44 2,66	29	26 17,95 28,65	5,62 3,69	-7,06 (-14,38; 0,26); 0,059	-0,40 (-0,89; 0,096)
Diarrhö								
Geographische Region								
USA	31	29 14,94 26,11	11,59 3,71	29	28 9,52 17,82	4,53 3,47	7,054 (0,93; 13,18); 0,025	0,37 (-0,16; 0,89)
Andere	105	99 12,46 22,63	5,60 1,55	104	97 6,19 13,89	4,51 1,67	1,093 (-1,85; 4,031); 0,46	0,069 (-0,21; 0,35)
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Nein (≤ ULN)	97	91 13,19 24,28	5,74 1,45	102	97 6,87 14,38	4,87 1,51	0,87 (-1,93; 3,67); 0,54	0,060 (-0,23; 0,35)
Ja (> ULN)	39	37 12,61 21,30	6,82 2,49	31	28 7,14 16,62	1,54 3,03	5,29 (-1,25; 11,82); 0,11	0,34 (-0,15; 0,84)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
Serum β_2-Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	41	37 8,11 16,49	7,67 2,12	33	32 3,13 9,87	6,42 2,60	1,25 (-3,54; 6,027); 0,61	0,091 (-0,38; 0,56)
> 3,5 mg/L	85	84 13,89 24,38	5,12 1,29	89	83 8,84 16,53	3,62 1,30	1,50 (-1,52; 4,53); 0,33	0,13 (-0,18; 0,43)
Fehlend	10	7 28,57 35,64	12,11 7,91	11	10 3,33 10,54	-11,43 6,84	23,55 (0,15; 46,94); 0,049	1,11 (0,069; 2,16)
Finanzielle Schwierigkeiten								
Geographische Region								
USA	31	29 17,24 21,12	0,45 5,36	29	28 8,33 17,27	-5,69 4,72	6,14 (-1,59; 13,87); 0,12	0,23 (-0,29; 0,75)
Andere	105	100 6,67 16,41	1,80 1,79	104	97 9,97 19,93	3,15 1,90	-1,35 (-4,77; 2,079); 0,44	-0,074 (-0,35; 0,21)
ECOG *Performance* Status								
0-1	125	119 8,40 16,36	1,28 1,66	121	115 9,28 19,52	1,88 1,72	-0,60 (-3,90; 2,71); 0,72	-0,033 (-0,29; 0,22)
2	11	10 16,67 32,39	0,21 3,50	12	10 13,33 17,21	-10,81 4,32	11,018 (2,01; 20,026); 0,020	0,90 (-0,028; 1,82)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS Mean, SE)		
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Nein (≤ ULN)	97	92 9,42 17,35	1,31 1,95	102	97 10,31 20,047	1,51 2,005	-0,21 (-4,03; 3,62); 0,92	-0,011 (-0,30; 0,28)
Ja (> ULN)	39	37 8,11 19,89	-0,26 2,25	31	28 7,14 16,62	-2,66 2,69	2,41 (-3,34; 8,16); 0,41	0,17 (-0,32; 0,67)

a: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur *Baseline*, welche mindestens ein *Post-Baseline*-Wert hatten.
b: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderung erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
c: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 EORTC Symptome (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[c] (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n[a], MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline*[b] (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n[a], MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline*[b] (LS, Mean, SE)		
PCYC-1115-CA								
Fatigue								
Geschlecht								
Männlich	88	84 26,19 21,66	-5,27 2,57	81	79 25,6 22,81	1,46 2,81	-6,73 (-11,18; -2,27); 0,0033	-0,28 (-0,59; 0,03)
Weiblich	48	45 34,074 21,63	3,37 3,84	52	46 38,65 24,76	6,19 3,57	-2,83 (-9,32; 3,67); 0,39	-0,11 (-0,53; 0,30)
Übelkeit und Erbrechen								
Geschlecht								
Männlich	88	84 1,98 6,015	-0,95 1,14	81	79 4,85 11,37	3,015 1,27	-3,97 (-5,97; -1,96); 0,0001	-0,37 (-0,68; -0,056)
Weiblich	48	45 6,67 9,67	2,46 2,13	52	46 15,94 21,36	7,45 1,98	-4,99 (-8,23; -1,76); 0,0029	-0,36 (-0,78; 0,054)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[c] (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n[a], MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline*[b] (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n[a], MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline*[b] (LS, Mean, SE)		
Tumormasse *(Bulky Disease)*								
< 5 cm	80	76 3,73 7,50	0,36 1,032	90	85 8,43 17,18	4,78 1,11	-4,42 (-6,55; -2,29); < 0,0001	-0,46 (-0,77; -0,14)
≥ 5 cm	54	52 3,53 8,31	-0,54 1,46	40	38 7,46 10,75	2,95 1,51	-3,48 (-6,51; -0,46); 0,024	-0,35 (-0,77; 0,074)
Fehlend	2	1 0,00 n. b.	n. b. n. b.	3	2 58,33 11,79	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b.
Schmerz								
Geschlecht								
Männlich	88	84 11,71 20,17	0,69 2,13	81	79 12,87 22,0	1,50 2,36	-0,81 (-4,54; 2,92); 0,67	-0,040 (-0,35; 0,27)
Weiblich	48	45 18,89 25,025	3,83 4,58	52	46 23,55 27,12	6,087 4,23	-2,25 (-10,06; 5,55); 0,57	-0,076 (-0,49; 0,34)
Ethnizität								
Andere	16	15 12,22 20,38	-3,044 5,91	8	7 28,57 28,41	9,60 9,79	-12,64 (-33,22; 7,94); 0,21	-0,54 (-1,45; 0,38)
Weiß	120	114 14,47 22,45	2,66 2,066	125	118 16,10 24,16	2,88 2,092	-0,22 (-3,99; 3,55); 0,91	-0,010 (-0,27; 0,25)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[c] (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n[a], MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline*[b] (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n[a], MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline*[b] (LS, Mean, SE)		
Dyspnoe								
Zytopenie zur *Baseline*								
Nein	64	59 15,82 23,45	-5,29 2,94	60	58 21,26 26,27	1,97 3,13	-7,26 (-12,91; -1,61); 0,012	-0,31 (-0,68; 0,051)
Ja	72	70 20,0 25,0	-8,79 2,47	73	67 15,42 23,45	-6,44 2,42	-2,35 (-7,15; 2,45); 0,33	-0,12 (-0,45; 0,22)
Insomnie								
Geschlecht								
Männlich	88	84 13,89 23,26	-7,57 2,47	81	79 20,25 23,52	-1,90 2,73	-5,68 (-10,03; -1,32); 0,011	-0,24 (-0,55; 0,066)
Weiblich	48	45 25,93 30,058	-11,39 4,71	52	46 34,058 29,39	-12,36 4,37	0,96 (-7,10; 9,029); 0,81	0,032 (-0,38; 0,44)
Appetitlosigkeit								
Zytopenie zur *Baseline*								
Nein	64	59 10,73 21,83	1,29 2,40	60	58 9,77 19,75	3,79 2,63	-2,50 (-7,037; 2,039); 0,28	-0,13 (-0,49; 0,23)
Ja	72	70 11,43 21,90	-9,66 1,97	73	67 16,42 24,19	-2,87 1,96	-6,80 (-10,60; -2,99); 0,0006	-0,42 (-0,76;-0,08)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[c] (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n[a], MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline*[b] (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n[a], MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline*[b] (LS, Mean, SE)		
Diarrhö								
Ethnizität								
Andere	16	15 2,22 8,61	-0,37 1,60	8	7 0,00 0,00	1,33 2,85	-1,70 (-7,57; 4,17); 0,55	-0,26 (-1,16; 0,64)
Weiß	120	113 14,45 24,35	7,53 1,54	125	118 7,35 15,18	4,35 1,57	3,17 (0,38; 5,97); 0,026	0,19 (-0,068; 0,45)

a: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur *Baseline*, welche mindestens ein *Post-Baseline*-Wert hatten.
b: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderung erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
c: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

EQ-5D-5L MCID-Verbesserung

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung, EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und *Utility Score*, Studie PCYC-11-15-CA

Endpunkt / Subgruppe	EQ-5D-5L	
	VAS	***Utility Score***
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,96	0,45
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,46	0,36
Ethnizität (Weiß vs. andere)	**0,050**	**0,027**
Geographische Region (USA vs. andere)	0,33	0,57
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,37	0,53
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,93	**0,077**
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,47	0,59
Tumormasse ***(Bulky disease)*** (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,89	0,81
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,055**	0,75
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,98	0,20
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	0,28	**0,13**
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	**0,079**	0,23
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,79	0,47
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,32	0,29
Zugehörigkeit „no go“-Population (ja vs. nein)	0,86	0,38

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse

Visuelle Analogskala

Ethnizität

Für den Endpunkt VAS lag ein Beleg auf Effektmodifikation durch die Subgruppe Ethnizität (p = 0,050) vor.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt VAS (p = 0,055) einen Hinweis auf Effektmodifikation auf.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt VAS (p = 0,079) einen Hinweis auf Effektmodifikation auf.

Utility Score

Ethnizität

Für den Endpunkt Utility Score lag ein Beleg auf Effektmodifikation durch die Subgruppe Ethnizität (p = 0,027) vor.

Rai-Stadium bei Screening

Für die Subgruppe Rai-Stadium bei Screening zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt Utility Score (p = 0,077) einen Hinweis auf Effektmodifikation auf.

del11q

Für die Subgruppe del11q zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt Utility Score (p = 0,13) einen Hinweis auf Effektmodifikation auf.

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
EQ-5D-5L VAS										
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	55 (56,7)	6,4	102	54 (52,9)	4,6	1,16 (0,67; 2,036); 0,59	1,071 (0,83; 1,38); 0,67	0,038 (-0,10; 0,18); 0,59	0,91 (0,62; 1,34); 0,63
Ja (> ULN)	39	28 (71,8)	1,9	31	13 (41,9)	5,5	3,52 (1,30; 9,56); 0,013	1,71 (1,082; 2,71); 0,015	0,30 (0,075; 0,52); 0,0089	2,41 (1,21; 4,78); 0,012
Serum β_2-Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	22 (53,7)	10,1	33	18 (54,5)	2,8	0,97 (0,39; 2,42); 0,94	0,98 (0,65; 1,50); 1,00	-0,009 (-0,24; 0,22); 0,94	0,88 (0,46; 1,69); 0,70
> 3,5 mg/L	85	57 (67,1)	3,7	89	42 (47,2)	8,3	2,28 (1,23; 4,21); 0,0087	1,42 (1,090; 1,85); 0,0095	0,20 (0,055; 0,34); 0,0069	1,44 (0,96; 2,18); 0,081
Fehlend	10	4 (40,0)	-	11	7 (63,6)	3,7	0,38 (0,065; 2,22); 0,28	0,63 (0,26; 1,52); 0,39	-0,24 (-0,65; 0,18); 0,27	0,47 (0,13; 1,74); 0,26

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
EQ-5D-5L *Utility Score*										
RAI-Stadium bei *Screening*										
0-II	76	43 (56,6)	4,7	71	38 (53,5)	3,8	1,13 (0,59; 2,17); 0,71	1,057 (0,79; 1,42); 0,74	0,031 (-0,13; 0,19); 0,71	1,001 (0,64; 1,57); 1,00
III-IV	60	35 (58,3)	4,6	62	21 (33,9)	22,0	2,73 (1,31; 5,70); 0,0073	1,72 (1,15; 2,59); 0,011	0,25 (0,073; 0,42); 0,0052	1,92 (1,10; 3,33); 0,021
Del11q										
Nein	101	52 (51,5)	8,3	96	43 (44,8)	-	1,31 (0,75; 2,29); 0,35	1,15 (0,86; 1,54); 0,39	0,067 (-0,072; 0,21); 0,35	1,13 (0,75; 1,71); 0,56
Ja	29	21 (72,4)	1,9	25	12 (48,0)	9,2	2,84 (0,92; 8,81); 0,070	1,51 (0,95; 2,40); 0,095	0,24 (-0,010; 0,50); 0,060	1,43 (0,68; 3,003); 0,34
Fehlend	6	5 (83,3)	1,9	12	4 (33,3)	22,0	10,00 (0,86; 116,99); 0,067	2,50 (1,041; 6,006); 0,13	0,50 (0,10; 0,90); 0,014	3,59 (0,92; 14,050); 0,066

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
EQ-5D-5L VAS										
Ethnizität										
Andere	16	12 (75,0)	4,1	8	2 (25,0)	-	9,00 (1,27; 63,89); 0,028	3,00 (0,87; 10,30); 0,032	0,50 (0,13; 0,87); 0,0077	2,30 (0,51; 10,41); 0,28
Weiß	120	71 (59,2)	4,6	125	65 (52,0)	5,5	1,34 (0,81; 2,22); 0,26	1,14 (0,91; 1,42); 0,30	0,072 (-0,052; 0,20); 0,26	1,094 (0,77; 1,55); 0,62
EQ-5D-5L *Utility Score*										
Ethnizität										
Andere	16	11 (68,8)	3,3	8	1 (12,5)	-	n. b. (1,47; 160,79); 0,022	5,50 (0,85; 35,43); 0,027	0,56 (0,24; 0,89); 0,0006	5,014 (0,64; 39,51); 0,13
Weiß	120	67 (55,8)	5,5	125	58 (46,4)	14,7	1,46 (0,88; 2,42); 0,14	1,20 (0,94; 1,54); 0,16	0,094 (-0,030; 0,22); 0,14	1,22 (0,85; 1,75); 0,29

EQ-5D-5L MCID-Verschlechterung

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verschlechterung, EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und *Utility Score*, Studie PCYC-11-15-CA

Endpunkt / Subgruppe	EQ-5D-5L	
	VAS	***Utility Score***
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,88	0,51
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,83	0,30
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,56	0,58
Geographische Region (USA vs. andere)	0,61	0,32
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,91	0,42
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,38	0,46
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	**0,14**	0,22
Tumormasse ***(Bulky disease)*** (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,21	0,36
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,15**	**0,090**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,36	0,27
Del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	0,47	0,41
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,38	0,93
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	**0,015**	**0,11**
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	**0,029**	**0,50**
Zugehörigkeit „no go“-Population (ja vs. nein)	0,29	0,39

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Visuelle Analogskala

ECOG Performance-Status

Für den Endpunkt VAS lag ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Subgruppe ECOG Performance-Status (p = 0,14) vor.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt VAS (p = 0,15) einen Hinweis auf Effektmodifikation auf.

Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt VAS (p = 0,015) einen Beleg auf Effektmodifikation auf.

Begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt VAS (p = 0,029) einen Beleg auf Effektmodifikation auf.

Utility Score

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für den Endpunkt Utility Score lag ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (p = 0,090) vor.

Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors zeigte die Subgruppenanalyse der Gesamtbevölkerung bei dem Endpunkt Utility Score (p = 0,11) einen Hinweis auf Effektmodifikation auf.

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
PCYC-1115-CA										
EQ-5D-5L VAS										
ECOG Performance Status										
0-1	125	68 (54,4)	8,3	121	76 (62,8)	4,3	0,71 (0,42; 1,18); 0,18	0,87 (0,70; 1,070); 0,20	-0,084 (-0,21; 0,039); 0,18	0,72 (0,51; 1,001); 0,051
2	11	8 (72,7)	2,9	12	6 (50,0)	11,5	2,67 (0,47; 15,25); 0,27	1,46 (0,74; 2,85); 0,40	0,23 (-0,16; 0,61); 0,25	1,59 (0,55; 4,63); 0,39
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	60 (61,9)	6,5	102	63 (61,8)	4,6	1,004 (0,57; 1,78); 0,99	1,001 (0,81; 1,25); 1,00	0,001 (-0,13; 0,14); 0,99	0,88 (0,61; 1,26); 0,48
Ja (> ULN)	39	16 (41,0)	-	31	19 (61,3)	2,8	0,44 (0,17; 1,15); 0,095	0,67 (0,42; 1,07); 0,15	-0,20 (-0,43; 0,028); 0,085	0,52 (0,27; 1,035); 0,063

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
EQ-5D-5L *Utility Score*										
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	61 (62,9)	7,4	102	59 (57,8)	4,7	1,24 (0,70; 2,18); 0,47	1,087 (0,87; 1,36); 0,47	0,050 (-0,085; 0,19); 0,47	0,90 (0,62; 1,30); 0,57
Ja (> ULN)	39	18 (46,2)	9,2	31	20 (64,5)	4,5	0,47 (0,18; 1,24); 0,13	0,72 (0,47; 1,097); 0,15	-0,18 (-0,41; 0,046); 0,12	0,56 (0,29; 1,071); 0,08
Verwendung eines CYP3A-Inhibitors										
Nein	91	48 (52,7)	9,2	104	63 (60,6)	3,7	0,73 (0,41; 1,28); 0,27	0,87 (0,68; 1,12); 0,31	-0,078 (-0,22; 0,061); 0,27	0,66 (0,45; 0,98); 0,037
Ja	45	31 (68,9)	6,6	29	16 (55,2)	10,2	1,80 (0,68; 4,73); 0,23	1,25 (0,85; 1,83); 0,32	0,14 (-0,089; 0,36); 0,23	1,29 (0,70; 2,39); 0,42

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte EQ-5D-5L VAS (MCID 7) und EQ-5D-5L *Utility Score*, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studienteil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
PCYC-1115-CA										
EQ-5D-5L VAS										
Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors										
Nein	91	46 (50,5)	10,2	104	68 (65,4)	3,6	0,54 (0,30;0,96); 0,039	0,77 (0,60; 0,99); 0,042	-0,15 (-0,29; -0,011); 0,035	0,63 (0,43; 0,92) 0,016
Ja	45	30 (66,7)	5,5	29	14 (48,3)	7,3	2,14 (0,82; 5,58); 0,12	1,38 (0,90; 2,12); 0,15	0,18 (-0,044; 0,41); 0,11	1,46 (0,76; 2,80); 0,25
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors										
Nein	131	72 (55,0)	8,3	128	81 (63,3)	4,1	0,71 (0,43; 1,17); 0,17	0,87 (0,71; 1,065); 0,21	-0,083 (-0,20; 0,036); 0,17	0,73 (0,53; 1,01); 0,058
Ja	5	4 (80,0)	5,5	5	1 (20,0)	-	n. b. (0,72; 354,78); 0,08	4,00 (0,66; 24,37); 0,21	0,60 (0,10; 1,00); 0,018	3,83 (0,43; 34,35); 0,23

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests für EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Endpunkt / **Subgruppe**	**EQ-5D-5L**						
	VAS	***Utility Score***					
		Gesamtwert	**Beweglichkeit/ Mobilität**	**Selbst-versorgung**	**Alltägliche Tätigkeiten**	**Schmerz/ körperliche Beschwerden**	**Angst/ Nieder-geschlagenheit**
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,24	**0,060**	**0,014**	0,32	**0,13**	0,43	0,64
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,011**	**0,045**	**0,15**	0,59	**0,022**	**0,0005**	0,26
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,56	0,40	**0,054**	0,94	0,36	**0,052**	0,34
Geographische Region (USA vs. andere)	**0,054**	**0,089**	**0,11**	**0,16**	**0,052**	0,21	0,34
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,36	0,38	0,31	0,57	0,97	**0,065**	0,93
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,59	0,34	0,35	0,24	0,22	0,77	0,73
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,55	0,52	1,00	0,80	0,69	0,83	0,23

Endpunkt / Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	*Utility Score*					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst-versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder-geschlagenheit
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,42	0,91	0,72	0,94	0,88	0,33	0,60
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,059**	0,32	0,23	**0,034**	**0,15**	0,70	0,85
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,48	0,86	0,33	0,63	0,67	0,55	0,25
del11q (ja vs. nein)	0,91	0,29	0,91	**0,099**	**0,14**	**0,12**	0,58
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,80	0,54	0,27	0,30	0,53	0,38	0,75
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	**0,020**	0,63	0,26	0,36	0,50	0,87	**0,18**

Endpunkt / Subgruppe	EQ-5D-5L						
	VAS	*Utility Score*					
		Gesamtwert	Beweglichkeit/ Mobilität	Selbst-versorgung	Alltägliche Tätigkeiten	Schmerz/ körperliche Beschwerden	Angst/ Nieder-geschlagenheit
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,72	0,72	0,51	0,79	0,22	0,25	0,72
Zugehörigkeit „no go“-Population (ja vs. nein)	0,70	0,29	**0,034**	**0,17**	**0,15**	0,65	0,97

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Visuelle Analogskala

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich für den Endpunkt VAS (p = 0,011) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region zeigte sich für den Endpunkt VAS (p = 0,054) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte sich für den Endpunkt VAS (p = 0,059) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitorszeigte sich für den Endpunkt VAS (p = 0,020) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Utility Score Gesamtwert

Alter

Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Alter lieferte für den Endpunkt *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,060) einen Hinweis für Effektmodifikation.

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Geschlecht lieferte für den Endpunkt *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,045) einen Beleg für Effektmodifikation.

Geographische Region

Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Geographische Region lieferte für den Endpunkt *Utility Score* Gesamtwert (p = 0,089) einen Hinweis für Effektmodifikation.

Utility Score Beweglichkeit/ Mobilität

Alter

Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Alter lieferte für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,014) einen Beleg für Effektmodifikation.

Geschlecht

Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Geschlecht lieferte für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,15) einen Hinweis für Effektmodifikation.

Ethnizität
Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Ethnizität lieferte für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,054) einen Hinweis für Effektmodifikation.

Geographische Region
Die Subgruppenanalyse bei der Subgruppe Geographische Region lieferte für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,11) einen Hinweis für Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go"-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go"-Population ergab sich für den Endpunkt *Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität (p = 0,034) ein Beleg für Effektmodifikation.

<u>*Utility Score* Selbstversorgung</u>

Geographische Region Für die Subgruppe Geographische Region zeigte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung (p = 0,16) einen Hinweis für eine Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung (p = 0,034) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q zeigte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung (p = 0,099) einen Hinweis für eine Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go"-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go"-Population ergab sich für den Endpunkt *Utility Score* Selbstversorgung (p = 0,17) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

<u>*Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten</u>

Alter

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ergab die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Alter (p = 0,13) einen Hinweis für eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ergab die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Geschlecht (p = 0,022) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

Geographische Region

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ergab die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Geographische Region (p = 0,052) einen Hinweis für eine Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ergab die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (p = 0,15) einen Hinweis für eine Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ergab die Subgruppenanalyse für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline (p = 0,15) einen Hinweis für eine Effektmodifikation.

del11q

Bei dem Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten ergab die Subgruppenanalyse für die Subgruppe del11q (p = 0,14) einen Hinweis für eine Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go“-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population ergab sich für den Endpunkt *Utility Score* Alltägliche Tätigkeiten (p = 0,15) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

<u>*Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden</u>

Geschlecht

Ein Beleg für Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Geschlecht bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,0005).

Ethnizität

Ein Hinweis für Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Ethnizität bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,052).

Histologischer Befund

Ein Hinweis für Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Histologischer Befund bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,065).

del11q

Ein Hinweis für Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe del11q bei dem Endpunkt *Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden (p = 0,12).

<u>*Utility Score* Angst/Niedergeschlagenheit</u>

Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors zeigte sich bei dem Endpunkt *Utility Score* Angst/Niedergeschlagenheit (p = 0,18) ein Hinweis für Effekt-modifikation.

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 EQ-5D-5L (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
PCYC-1115-CA								
VAS								
Geographische Region								
USA	16	29 83,69 9,73	-4,53 3,42	29	28 70,54 19,39	-7,37 3,23	2,84 (-2,68; 8,36); 0,31	0,16 (-0,36; 0,68)
Andere	120	100 72,64 17,63	2,26 1,59	104	97 70,79 17,77	-2,60 1,69	4,86 (1,83; 7,89); 0,0018	0,30 (0,019; 0,58)
***Utility Score* Gesamtwert (UK-Gewichte)**								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 0,82 0,18	-0,036 0,040	40	37 0,80 0,15	-0,097 0,040	0,061 (-0,001; 0,12); 0,055	0,25 (-0,21; 0,71)
≥ 70 Jahre	96	92 0,79 0,201	0,003 0,020	93	88 0,80 0,18	-0,026 0,020	0,029 (-0,008; 0,065); 0,126	0,15 (-0,14; 0,45)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Geographische Region								
USA	31	29 0,84 0,18	0,021 0,044	29	28 0,80 0,116	0,019 0,041	0,002 (-0,058; 0,062); 0,94	0,010 (-0,51; 0,53)
Andere	105	100 0,79 0,20	-0,008 0,020	104	97 0,80 0,18	-0,062 0,021	0,054 (0,016; 0,091); 0,0051	0,27 (-0,014; 0,55)
***Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität**								
Geschlecht								
Männlich	88	84 1,63 0,92	-0,036 0,089	81	79 1,48 0,83	0,087 0,097	-0,12 (-0,28; 0,032); 0,12	-0,15 (-0,45; 0,16)
Weiblich	48	45 1,73 0,99	0,25 0,16	52	46 1,78 0,87	0,31 0,15	-0,054 (-0,32; 0,21); 0,68	-0,051 (-0,46; 0,36)
Ethnizität								
Andere	16	15 1,53 0,83	-0,27 0,20	8	7 1,14 0,38	-0,092 0,37	-0,18 (-0,95; 0,60); 0,63	-0,21 (-1,11; 0,69)
Weiß	120	114 1,68 0,95	0,068 0,076	125	118 1,62 0,87	0,13 0,077	-0,059 (-0,197; 0,078); 0,39	-0,072 (-0,33; 0,19)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Geographische Region								
USA	31	29 1,48 0,87	0,15 0,17	29	28 1,46 0,74	0,065 0,15	0,082 (-0,16; 0,33); 0,51	0,095 (-0,43; 0,62)
Andere	105	100 1,72 0,95	0,018 0,084	104	97 1,63 0,88	0,19 0,089	-0,17 (-0,33; -0,011); 0,036	-0,199 (-0,48; 0,081)
***Utility Score* Selbstversorgung**								
Geographische Region								
USA	31	29 1,103 0,41	0,13 0,083	29	28 1,11 0,42	0,043 0,079	0,085 (-0,027; 0,198); 0,13	0,198 (-0,32; 0,72)
Andere	105	100 1,19 0,53	0,086 0,059	104	97 1,196 0,66	0,17 0,062	-0,081 (-0,19; 0,030); 0,15	-0,14 (-0,42; 0,14)
Del11q								
Nein	101	95 1,19 0,51	0,13 0,074	96	90 1,19 0,65	0,16 0,075	-0,035 (-0,15; 0,076); 0,53	-0,050 (-0,34; 0,24)
Ja	29	28 1,14 0,53	-0,049 0,083	25	24 1,21 0,59	0,102 0,092	-0,15 (-0,34; 0,038); 0,12	-0,34 (-0,89; 0,21)
Fehlend	6	6 1,00 0,00	-0,079 0,055	12	11 1,00 0,00	-0,010 0,042	-0,07 (-0,18; 0,043); 0,19	-0,50 (-1,52; 0,50)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Zugehörigkeit „no go“-Population								
Ja	40	38 1,29 0,61	0,17 0,12	41	38 1,32 0,78	0,33 0,12	-0,15 (-0,37; 0,066); 0,17	-0,21 (-0,66; 0,24)
Nein	96	91 1,12 0,44	0,048 0,053	92	87 1,15 0,52	0,066 0,055	-0,018 (-0,11; 0,076); 0,703	-0,036 (-0,33; 0,26)
***Utility Score* alltägliche Tätigkeiten**								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 1,62 0,89	0,075 0,16	40	37 1,54 0,65	0,27 0,17	-0,19 (-0,45; 0,065); 0,14	-0,19 (-0,64; 0,27)
≥ 70 Jahre	96	92 1,67 0,89	0,089 0,090	93	88 1,795 0,97	0,24 0,093	-0,15 (-0,32; 0,018); 0,08	-0,18 (-0,47; 0,12)
Geographische Region								
USA	31	29 1,45 0,74	0,21 0,18	29	28 1,68 0,72	0,15 0,17	0,058 (-0,21; 0,33); 0,67	0,063 (-0,46; 0,58)
Andere	105	100 1,72 0,92	0,056 0,087	104	97 1,73 0,94	0,29 0,092	-0,23 (-0,399; -0,069); 0,0056	-0,26 (-0,54; 0,017)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Nein (≤ ULN)	97	92 1,69 0,96	0,092 0,083	102	97 1,73 0,88	0,18 0,086	-0,090 (-0,25; 0,068); 0,26	-0,11 (-0,395; 0,18)
Ja (> ULN)	39	37 1,595 0,69	-0,083 0,12	31	28 1,68 1,95	0,25 0,14	-0,34 (-0,64; -0,035); 0,029	-0,47 (-0,97; 0,029)
Del11q								
Nein	101	95 1,74 0,95	0,071 0,11	96	90 1,68 0,93	0,17 0,11	-0,10 (-0,27; 0,069); 0,25	-0,092 (-0,38; 0,196)
Ja	29	28 1,54 0,69	0,045 0,12	25	24 1,88 0,797	0,297 0,14	-0,25 (-0,53; 0,025); 0,074	-0,39 (-0,94; 0,16)
Fehlend	6	6 1,00 0,00	-0,77 0,35	12	11 1,73 0,79	0,22 0,26	-0,99 (-1,69; -0,28); 0,012	-1,15 (-2,23; -0,074)
Zugehörigkeit „no go“-Population								
Ja	40	38 1,74 0,98	0,050 0,16	41	38 1,87 1,070	0,33 0,16	-0,28 (-0,58; 0,007); 0,056	-0,29 (-0,74; 0,16)
Nein	96	91 1,63 0,85	0,033 0,093	92	87 1,66 0,804	0,15 0,095	-0,12 (-0,29; 0,043); 0,15	-0,14 (-0,43; 0,16)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
***Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden**								
Ethnizität								
Andere	16	15 1,67 1,047	-0,21 0,20	8	7 1,71 0,95	0,37 0,36	-0,59 (-1,302; 0,13); 0,102	-0,71 (-1,64; 0,21)
Weiß	120	114 1,68 0,84	-0,085 0,075	125	118 1,68 0,84	-0,018 0,075	-0,067 (-0,203; 0,069); 0,33	-0,083 (-0,34; 0,17)
Histologischer Befund								
SLL	13	11 1,73 0,79	-0,66 0,33	7	7 2,00 1,00	-0,44 0,39	-0,22 (-1,011; 0,57); 0,55	-0,21 (-1,16; 0,74)
CLL	123	118 1,67 0,87	-0,051 0,071	126	118 1,66 0,83	0,006 0,074	-0,057 (-0,19; 0,076); 0,401	-0,072 (-0,33; 0,18)
Del11q								
Nein	101	95 1,72 0,92	-0,071 0,10	96	90 1,67 0,82	-0,011 0,11	-0,060 (-0,22; 0,098); 0,46	-0,060 (-0,35; 0,23)
Ja	29	28 1,61 0,69	-0,32 0,103	25	24 1,79 0,83	-0,11 0,12	-0,22 (-0,45; 0,020); 0,072	-0,39 (-0,94; 0,16)
Fehlend	6	6 1,33 0,52	-0,39 0,29	12	11 1,55 1,036	0,045 0,22	-0,43 (-1,015; 0,15); 0,13	-0,61 (-1,63; 0,41)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
***Utility Score* Angst/Niedergeschlagenheit**								
Verwendung eines CYP3A-Inhibitors								
Nein	91	86 1,56 0,82	0,080 0,079	104	99 1,61 0,81	0,19 0,077	-0,11 (-0,26; 0,038); 0,14	-0,15 (-0,44; 0,14)
Ja	45	43 1,37 0,66	-0,13 0,071	29	26 1,42 0,64	-0,061 0,099	-0,074 (-0,27;0,12); 0,46	-0,15 (-0,64; 0,33)

a: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur *Baseline*, welche mindestens ein *Post-Baseline*-Wert hatten.
b: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderung erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
c: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 EQ-5D-5L (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
PCYC-1115-CA								
VAS								
Geschlecht								
Männlich	88	84 77,55 15,75	3,52 1,77	81	79 73,73 15,71	-2,81 1,95	6,33 (3,26; 9,40); < 0,0001	0,38 (0,07; 0,69)
Weiblich	48	45 70,600 17,93	-4,81 3,029	52	46 65,59 20,71	-5,402 2,84	0,59 (-4,67; 5,85); 0,82	0,030 (-0,38; 0,44)
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Nein (≤ ULN)	97	92 74,96 17,86	0,78 1,58	102	97 70,43 18,595	-2,070 1,67	2,85 (-0,25; 5,96); 0,072	0,18 (-0,11; 0,47)
Ja (> ULN)	39	37 75,54 14,061	5,97 2,199	31	28 71,79 16,38	-4,17 2,62	10,14 (4,46; 15,82); 0,0007	0,75 (0,24; 1,26)
***Utility Score* Gesamtwert (UK-Gewichte)**								
Geschlecht								
Männlich	88	84 0,83 0,17	0,003 0,021	81	79 0,83 0,15	-0,046 0,023	0,049 (0,012; 0,085); 0,0090	0,246 (-0,062; 0,554)
Weiblich	48	45 0,74 0,22	-0,036 0,038	52	46 0,74 0,19	-0,058 0,034	0,021 (-0,039; 0,082); 0,48	0,088 (-0,32; 0,499)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
***Utility Score* Beweglichkeit/ Mobilität**								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 1,54 0,84	-0,014 0,15	40	37 1,46 0,69	0,18 0,16	-0,195 (-0,45; 0,060); 0,13	-0,21 (-0,67; 0,25)
≥ 70 Jahre	96	92 1,72 0,98	0,063 0,083	93	88 1,65 0,91	0,11 0,085	-0,042 (-0,199; 0,12); 0,596	-0,053 (-0,35; 0,24)
Zugehörigkeit „no go“-Population								
Ja	40	38 1,92 1,024	-0,11 0,15	41	38 1,82 0,96	-0,050 0,14	-0,057 (-0,32; 0,20); 0,66	-0,065 (-0,52; 0,39)
Nein	96	91 1,56 0,89	0,066 0,090	92	87 1,49 0,79	0,18 0,091	-0,12 (-0,28; 0,045); 0,16	-0,14 (-0,43; 0,16)
***Utility Score* Selbstversorgung**								
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Nein (≤ ULN)	97	92 1,16 0,52	0,10 0,054	102	97 1,12 0,53	0,103 0,056	-0,003 (-0,11; 0,102); 0,95	-0,006 (-0,29; 0,28)
Ja (> ULN)	39	37 1,19 0,46	0,14 0,071	31	28 1,36 0,83	0,395 0,087	-0,25 (-0,43; -0,071); 0,0071	-0,57 (-1,071; -0,069)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
***Utility Score* alltägliche Tätigkeiten**								
Geschlecht								
Männlich	88	84 1,58 0,795	0,063 0,094	81	79 1,56 0,75	0,24 0,103	-0,18 (-0,34; -0,012); 0,036	-0,198 (-0,51; 0,11)
Weiblich	48	45 1,800 1,036	0,28 0,17	52	46 2,000 1,054	0,38 0,15	-0,103 (-0,36; 0,16); 0,44	-0,096 (-0,51; 0,32)
***Utility Score* Schmerz/ körperliche Beschwerden**								
Geschlecht								
Männlich	88	84 1,55 0,798	-0,12 0,080	81	79 1,57 0,78	0,024 0,089	-0,14 (-0,28; -0,003); 0,045	-0,19 (-0,497; 0,12)
Weiblich	48	45 1,91 0,93	0,054 0,16	52	46 1,87 0,91	0,076 0,14	-0,022 (-0,28; 0,24); 0,87	-0,022 (-0,43; 0,39)

a: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur *Baseline*, welche mindestens ein *Post-Baseline*-Wert hatten.
b: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderung erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
c: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

Hämatologische Verbesserung

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Hämatologische Verbesserung (p-Werte) Studie PCYC-11-15-CA

Endpunkt / Subgruppe	Hämoglobin	Thrombozyten	ANC
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,95	**0,094**	0,20
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,044**	**0,17**	0,42
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,99	0,99	0,97
Geographische Region (USA vs. andere)	0,84	0,74	0,44
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,68	0,67	0,98
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,65	0,33	0,94
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,98	**0,15**	0,99
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	**0,096**	0,31	0,87
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	0,79	0,71	**0,18**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,31	0,72	**0,15**
del11q (ja vs. Nein vs. fehlend)	**0,15**	0,43	1,00
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	**0,038**	0,29	0,41
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,88	0,81	0,33
Zugehörigkeit „no go“-Population (ja vs. nein)	0,55	0,76	0,99

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppe Alter zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Thrombozyten (p = 0,094) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Hämoglobin (p = 0,044) einen Beleg für Effektmodifikation. Einen Hinweis für eine Effektmodifikation ergab sich bei der Subgruppe Geschlecht für den Endpunkt Thrombozyten (p = 0,17).

ECOG Performance-Status

Für die Subgruppe ECOG Performance-Status zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Thrombozyten (p = 0,15) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky disease)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky disease*) zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Hämoglobin (p = 0,096) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt ANC (p = 0,18) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur Baseline

Für die Subgruppe Zytopenie zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt ANC (p = 0,15) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Hämoglobin (p = 0,15) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Hämoglobin (p = 0,038) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkt Hämatologische Verbesserung, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
Hämoglobin										
Tumormasse (*Bulky disease*)										
< 5 cm	80	34 (42,5)	18,6	90	24 (26,7)	n. e.	2,032 (1,067; 3,87); 0,031	1,59 (1,04; 2,44); 0,036	0,16 (0,017; 0,30); 0,029	1,48 (0,87; 2,50); 0,15
≥ 5 cm	54	27 (50,0)	16,65	40	3 (7,5)	n. e.	n. b. (3,39; 44,89); 0,0001	6,67 (2,17; 20,44); < 0,0001	0,43 (0,27; 0,58); < 0,0001	6,66 (2,017; 21,98); 0,0019
Fehlend	2	1 (50,0)	1,41	3	0 (0,0)	n. e.	n. b. (0,00; n. b.); 0,95	n. b. n. b. 0,40	0,50 (-0,19; 1,00); 0,16	n. b. (0,00; n. b.); 1,00

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
Del11q										
Nein	101	43 (42,6)	18,6	96	22 (22,9)	n. e.	2,49 (1,34; 4,63); 0,0038	1,86 (1,21; 2,86); 0,0040	0,20 (0,069; 0,32); 0,0026	1,77 (1,054; 2,96); 0,031
Ja	29	15 (51,7)	14,65	25	1 (4,0)	n. e.	n. b. (3,059; 216,13); 0,0028	12,93 (1,84; 91,097); 0,0002	0,48 (0,28; 0,67); < 0,0001	11,07 (1,46; 84,075); 0,020
Fehlend	6	4 (66,7)	2,22	12	4 (33,3)	n. e.	4,00 (0,50; 31,98); 0,19	2,00 (0,75; 5,33); 0,32	0,33 (-0,13; 0,80); 0,16	3,75 (0,91; 15,38); 0,067
Thrombozyten										
Alter										
< 70 Jahre	40	15 (37,5)	n. e.	40	3 (7,5)	n. e.	7,40 (1,94; 28,25); 0,0034	5,00 (1,57; 15,94); 0,0025	0,300 (0,13; 0,47); 0,0006	5,28 (1,53; 18,28); 0,0085
≥ 70 Jahre	96	22 (22,9)	n. e.	93	12 (12,9)	n. e.	2,007 (0,93; 4,34); 0,077	1,78 (0,93; 3,38); 0,089	0,10 (-0,0081; 0,21); 0,070	1,58 (0,78; 3,21); 0,20

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
Geschlecht										
Männlich	88	28 (31,8)	n. e.	81	8 (9,9)	n. e.	4,26 (1,81; 1,029); 0,0009	3,22 (1,56; 6,66); 0,0006	0,22 (0,10; 0,34); 0,0002	3,12 (1,42; 6,86); 0,0047
Weiblich	48	9 (18,8)	n. e.	52	7 (13,5)	n. e.	1,48 (0,51; 4,35); 0,47	1,39 (0,56; 3,45); 0,59	0,053 (-0,091; 0,20); 0,47	1,21 (0,45; 3,27); 0,71
ECOG *Performance* Status										
0-1	125	36 (28,8)	n. e.	121	13 (10,7)	n. e.	3,36 (1,68; 6,72); 0,0006	2,68 (1,50; 4,80); 0,0004	0,18 (0,084; 0,28); 0,0003	2,54 (1,35; 4,80); 0,0041
2	11	1 (9,1)	n. e.	12	2 (16,7)	n. e.	0,50 (0,039; 6,44); 0,60	0,55 (0,057; 5,21); 1,00	-0,076 (-0,35; 0,20); 0,58	0,53 (0,048; 5,88); 0,61
ANC										
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	32 (33,0)	n. e.	102	13 (12,7)	n. e.	3,37 (1,64; 6,92); 0,0009	2,59 (1,45; 4,63); 0,0007	0,20 (0,089; 0,32); 0,0005	2,60 (1,36; 4,96); 0,0038
Ja (> ULN)	39	13 (33,3)	n. e.	31	1 (3,2)	n. e.	n. b. (1,84; 122,57); 0,012	10,33 (1,43; 74,73); 0,0020	0,30 (0,14; 0,46); 0,0002	10,81 (1,41; 82,69); 0,022

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
Zytopenie zur *Baseline*										
Nein	64	16 (25,0)	n. e.	60	2 (3,3)	n. e.	9,67 (2,12; 44,14); 0,0034	7,50 (1,80; 31,25); 0,0006	0,22 (0,10; 0,33); 0,0002	7,81 (1,79; 34,01); 0,0062
Ja	72	29 (40,3)	n. e.	73	12 (16,4)	n. e.	3,43 (1,58; 7,46); 0,0019	2,45 (1,36; 4,42); 0,0017	0,24 (0,097; 0,38); 0,001	2,42 (1,23; 4,74); 0,011

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkt Hämatologische Verbesserung, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
Hämoglobin										
Geschlecht										
Männlich	88	44 (50,0)	17,78	81	12 (14,8)	n. e.	5,75 2,74; 12,073); < 0,0001	3,38 (1,92; 5,92); < 0,0001	0,35 (0,22; 0,48); < 0,0001	3,78 (1,73; 6,21); 0,0003
Weiblich	48	18 (37,5)	n. e.	52	15 (28,8)	18,37	1,48 (0,64; 3,42); 0,36	1,30 (0,74; 2,28); 0,40	0,087 (-0,098; 0,27); 0,36	1,18 (0,59; 2,36); 0,64
Serum β_2-Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	8 (19,5)	n. e.	33	8 (24,2)	n. e.	0,76 (0,25; 2,30); 0,62	0,81 (0,34; 1,91); 0,78	-0,047 (-0,24; 0,14); 0,63	0,72 (0,27; 1,91); 0,50
> 3,5 mg/L	85	50 (58,8)	10,12	89	18 (20,2)	n. e.	5,64 (2,87; 11,055); < 0,0001	2,91 (1,86; 4,56); < 0,0001	0,39 (0,25; 0,52); < 0,0001	2,96 (1,72; 5,075); < 0,0001
Fehlend	10	4 (40,0)	n. e.	11	1 (9,1)	n. e.	6,67 (0,60; 74,51); 0,12	4,40 (0,59; 33,071); 0,15	0,31 (-0,039; 0,66); 0,082	4,94 (0,55; 44,23); 0,15

Lebensqualität

FACIT-Fatigue MCID Verbesserung/Verschlechterung

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Verbesserung (MCID 3) FACIT-Fatigue, Studie PCYC-11-15-CA

Endpunkt / Subgruppe	Verbesserung	Verschlechterung
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,72	0,77
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,13**	**0,058**
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,26	0,27
Geographische Region (USA vs. andere)	**0,084**	0,65
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,66	0,79
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,82	0,98
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,47	0,23
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,86	0,75
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,070**	0,63
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,90	0,85
del11q (ja vs. nein)	**0,0092**	0,61
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	**0,18**	0,88
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,79	0,42
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,79	0,68

Endpunkt / Subgruppe	Verbesserung	Verschlechterung
Zugehörigkeit „no go“-Population (ja vs. nein)	**0,021**	0,55

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,13) und FACIT-Fatigue Verschlechterung (p = 0,058) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,084) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,070) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,0092) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,18) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go“-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population ergab sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,021) ein Beleg für Effektmodifikation.

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (MCID 3) mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
FACIT-Fatigue										
Geschlecht										
Männlich	88	58 (65,9)	3,2	81	41 (50,6)	10,2	1,89 (1,015; 3,51); 0,045	1,30 (1,002; 1,69); 0,060	0,15 (0,0057; 0,30); 0,042	1,30 (0,87; 1,96); 0,20
Weiblich	48	26 (54,2)	7,4	52	30 (57,7)	3,7	0,87 (0,39; 1,91); 0,72	0,94 (0,66; 1,33); 0,84	-0,035 (-0,23; 0,16); 0,72	0,77 (0,45; 1,31); 0,33
Geographische Region										
USA	31	19 (61,3)	6,6	29	21 (72,4)	1,9	0,60 (0,20; 1,79); 0,36	0,85 (0,59; 1,21); 0,42	-0,11 (-0,35; 0,13); 0,36	0,54 (0,28; 1,021); 0,058
Andere	105	65 (61,9)	3,3	104	50 (48,1)	10,1	1,76 (1,012; 3,044); 0,045	1,29 (1,003; 1,65); 0,052	0,14 (0,0047, 0,27); 0,043	1,32 (0,90; 1,92); 0,15

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	54 (55,7)	6,5	102	55 (53,9)	4,6	1,073 (0,61; 1,88); 0,80	1,032 (0,80; 1,33); 0,89	0,017 (-0,12; 0,16); 0,80	0,87 (0,60; 1,28); 0,47
Ja (> ULN)	39	30 (76,9)	1,9	31	16 (51,6)	8,3	3,13 (1,12; 8,71); 0,029	1,49 (1,017; 2,18); 0,042	0,25 (0,033; 0,47); 0,024	1,97 (1,054; 3,66); 0,034
Serum β_2-Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	22 (53,7)	6,5	33	20 (60,6)	2,8	0,75 (0,30; 1,91); 0,55	0,89 (0,60; 1,32); 0,64	-0,069 (-0,30; 0,16); 0,55	0,71 (0,38; 1,33); 0,29
> 3,5 mg/L	85	58 (68,2)	3,0	89	46 (51,7)	8,3	2,008 (1,083; 3,72); 0,027	1,320 (1,030; 1,69); 0,031	0,17 (0,022; 0,31); 0,024	1,37 (0,93; 2,04); 0,12
Fehlend	10	4 (40,0)	-	11	5 (45,5)	-	0,80 (0,14; 4,53); 0,80	0,88 (0,32; 2,39); 1,00	-0,055 (-0,48; 0,37); 0,80	0,59 (0,15; 2,26); 0,44

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (MCID 3) mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
FACIT-Fatigue										
Del11q										
Nein	101	57 (56,4)	6,5	96	53 (55,2)	4,6	1,051 (0,60; 1,85); 0,86	1,022 (0,80; 1,31); 0,89	0,012 (-0,13; 0,15); 0,86	0,90 (0,61; 1,32); 0,59
Ja	29	24 (82,8)	1,9	25	10 (40,0)	10,2	7,20 (2,058; 25,19); 0,002	2,069 (1,25; 3,44); 0,0018	0,43 (0,19; 0,66); 0,0004	2,60 (1,23; 5,51); 0,012
Fehlend	6	3 (50,0)	-	12	8 (66,7)	1,9	0,50 (0,068; 3,70); 0,50	0,75 (0,31; 1,84); 0,63	-0,17 (-0,65; 0,31); 0,50	0,68 (0,17; 2,66); 0,58
Zugehörigkeit „no go“-Population										
Ja	40	31 (77,5)	2,0	41	20 (48,8)	4,6	3,62 (1,38; 9,47); 0,0088	1,59 (1,11; 2,27); 0,011	0,29 (0,087; 0,49); 0,0050	1,63 (0,92; 2,90); 0,096
Nein	96	53 (55,2)	5,5	92	51 (55,4)	4,7	0,99 (0,56; 1,76); 0,98	0,996 (0,77; 1,29); 1,00	-0,002 (-0,14; 0,14); 0,98	0,90 (0,61; 1,34); 0,61

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (MCID 3) mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte FACIT-Fatigue, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Me-dian		Anzahl (%)	Me-dian				
PCYC-1115-CA										
FACIT-Fatigue										
Geschlecht										
Männlich	88	50 (56,8)	8,4	81	60 (74,1)	3,6	0,46 (0,24; 0,88); 0,020	0,77 (0,61; 0,96); 0,024	-0,17 (-0,31; -0,032); 0,016	0,55 (0,37; 0,81); 0,0027
Weiblich	48	34 (70,8)	2,9	52	34 (65,4)	3,8	1,29 (0,55; 2,99); 0,56	1,083 (0,83; 1,42); 0,67	0,054 (-0,13; 0,24); 0,56	1,19 (0,73; 1,94); 0,49

FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (MMRM-Analyse)

Gesamtpopulation

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionstests für FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Endpunkt / Subgruppe	FACIT-Fatigue
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	**0,16**
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,013**
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,37
Geographische Region (USA vs. andere)	0,64
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,33
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	**0,079**
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,59
Tumormasse ***(Bulky disease)*** (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,98
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,072**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	**0,13**
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	0,48
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,44
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	**0,043**
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,85
Zugehörigkeit „no go“-Population (ja vs. nein)	**0,16**

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppe Alter lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für die Endpunkte FACIT-Fatigue (p = 0,16) Hinweise auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für den Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,013) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Rai-Stadium bei Screening

Für die Subgruppe Rai-Stadium bei *Screening* lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für den Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,079) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur Baseline

Die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation zeigte für die Subgruppe Zytopenie zur *Baseline* für den Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,13) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors lieferte die Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation für den Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,043) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go“-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population ergab sich für den Endpunkt FACIT-Fatigue (p = 0,16) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
PCYC-1115-CA								
FACIT-Fatigue								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 40,76 10,32	1,22 1,88	40	37 39,22 9,080	-1,65 2,042	2,87 (-0,25; 5,99); 0,070	0,24 (-0,22; 0,70)
≥ 70 Jahre	96	92 39,60 9,17	0,44 1,034	93	88 36,81 10,88	-2,36 1,056	2,80 (0,84; 4,76); 0,0054	0,28 (-0,011; 0,57)
RAI-Stadium bei *Screening*								
0-II	76	71 38,86 10,20	-0,82 1,29	71	67 38,61 9,94	-2,27 1,36	1,45 (-0,74; 3,64); 0,19	0,13 (-0,20; 0,47)
III-IV	60	58 41,24 8,44	2,89 1,13	62	58 36,26 10,86	-1,55 1,12	4,44 (1,90; 6,97); 0,0007	0,52 (0,15; 0,89)
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Nein (≤ ULN)	97	92 40,20 9,30	0,068 0,98	102	97 37,30 10,35	-1,92 1,022	1,99 (0,085; 3,88); 0,041	0,20 (-0,082; 0,49)
Ja (> ULN)	39	37 39,27 10,052	3,89 1,36	31	28 38,29 10,74	-0,92 1,59	4,81 (1,32; 8,30); 0,0077	0,58 (0,078; 1,081)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Zytopenie zur *Baseline*								
Nein	64	59 39,34 9,65	-0,26 1,22	60	58 38,79 9,40	-1,64 1,31	1,39 (-0,93; 3,69); 0,24	0,14 (-0,22; 0,51)
Ja	72	70 40,43 9,39	2,78 1,20	73	67 36,42 11,15	-0,92 1,17	3,70 (1,37; 6,036); 0,0021	0,38 (0,040; 0,72)
Zugehörigkeit „no go“-Population								
Ja	40	38 38,42 9,82	1,25 1,80	41	38 36,18 12,196	-2,78 1,69	4,029 (0,98; 7,082); 0,011	0,38 (-0,078; 0,83)
Nein	96	91 40,56 9,33	0,67 1,12	92	87 38,10 9,54	-1,65 1,16	2,33 (0,29; 4,36); 0,025	0,22 (-0,078; 0,51)

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 FACIT-Fatigue (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
PCYC-1115-CA								
FACIT-Fatigue								
Geschlecht								
Männlich	88	84 40,99 9,85	2,094 1,11	81	79 39,79 9,41	-1,49 1,21	3,59 (1,67; 5,50); 0,0003	0,34 (0,034; 0,65)
Weiblich	48	45 37,96 8,53	-2,83 1,81	52	46 33,63 10,97	3,83 1,75	1,00 (-2,12; 4,11); 0,53	0,084 (-0,33; 0,50)
Verwendung eines CYP3A-Inhibitors								
Nein	91	86 40,20 9,88	1,18 1,022	104	99 36,68 10,54	-2,45 1,009	3,63 (1,69; 5,57); 0,0003	0,37 (0,08; 0,66)
Ja	45	43 39,40 8,74	2,12 1,15	29	26 40,73 9,37	2,93 1,58	-0,81 (-3,97; 2,36); 0,61	-0,11 (-0,59; 0,38)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen MCID-Verbesserung

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID Verbesserung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheits status	Rollen-funktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,82	0,27	0,56	0,43	0,32	0,87
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,44	0,95	0,81	0,21	0,44	**0,081**
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,35	**0,18**	**0,058**	**0,045**	0,97	0,57
Geographische Region (USA vs. andere)	**0,046**	0,40	**0,10**	**0,11**	0,88	0,70
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	**0,19**	0,81	0,35	0,48	0,22	0,58
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,41	0,83	**0,059**	0,92	0,24	0,33
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,81	0,82	0,24	**0,066**	0,85	0,43
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,45	0,40	0,85	0,92	0,25	0,85
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,12**	0,48	0,49	**0,022**	0,46	**0,18**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,29	0,91	0,32	0,71	0,82	0,40
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	**0,057**	0,64	**0,045**	0,42	0,98	0,67

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	**0,18**	0,59	0,96	0,50	**0,12**	0,29
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,77	**0,043**	0,84	0,47	0,65	0,25
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,80	1,00	0,78	0,25	0,50	0,96
Zugehörigkeit „no go"-Population (ja vs. nein)	**0,072**	0,502	0,59	0,85	0,45	0,45

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Soziale Funktion (p = 0,081) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppe Ethnizität zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Rollenfunktion (p = 0,18) und Emotionales Befinden (p = 0,058) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Physische Funktion (p = 0,045) zeigte die Subgruppenanalyse einen beleg auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Emotionales Befinden (p = 0,10) und Physische Funktion (p = 0,11) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,046) zeigte die Subgruppenanalyse einen Beleg auf Effektmodifikation.

Histologischer Befund

Für die Subgruppe Histologischer Befund zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,19) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Rai-Stadium bei Screening

Für die Subgruppe Rai-Stadium bei Screening zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Emotionales Befinden (p = 0,059) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status

Für die Subgruppe ECOG Performance-Status zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Physische Funktion (p = 0,066) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,12) und Soziale Funktion (p = 0,18) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Physische Funktion (p = 0,022) zeigte die Subgruppenanalyse einen Beleg auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,057) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Emotionales Befinden (p = 0,045) zeigte die Subgruppenanalyse einen Beleg auf Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,18) und Kognitive Funktion (p = 0,12) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go“-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,072) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 für MCID-Verbesserung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
PCYC-1115-CA										
Allgemeiner Gesundheitsstatus										
Histologischer Befund										
SLL	13	7 (53,8)	2,8	7	1 (14,3)	n. e.	7,00 (0,65; 75,69); 0,11	3,77 (0,57; 24,78); 0,16	0,40 (0,021; 0,77); 0,039	6,25 (0,75; 52,17); 0,090
CLL	123	75 (61,0)	5,5	126	63 (50,0)	8,4	1,56 (0,95; 2,58); 0,082	1,22 (0,97; 1,53); 0,098	0,11 (-0,013; 0,23); 0,080	1,13 (0,80; 1,59); 0,50
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	56 (57,7)	5,9	102	52 (51,0)	5,5	1,31 (0,75; 2,30); 0,34	1,13 (0,88; 1,46); 0,39	0,068 (-0,071; 0,21); 0,34	1,024 (0,69; 1,51); 0,90
Ja (> ULN)	39	26 (66,7)	2,8	31	12 (38,7)	18,4	3,17 (1,19; 8,46); 0,022	1,72 (1,049; 2,83); 0,030	0,28 (0,053; 0,51); 0,016	2,32 (1,15; 4,69); 0,019

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
del11q										
Nein	101	56 (55,4)	7,4	96	49 (51,0)	5,5	1,19 (0,68; 2,091); 0,54	1,086 (0,84; 1,41); 0,57	0,044 (-0,095; 0,18); 0,54	1,016 (0,69; 1,51); 0,94
Ja	29	22 (75,9)	3,7	25	9 (36,0)	n. e.	5,59 (1,72; 18,17); 0,0042	2,11 (1,20; 3,70); 0,0054	0,40 (0,15; 0,64); 0,0014	2,17 (0,99; 4,76); 0,055
Fehlend	6	4 (66,7)	4,6	12	6 (50,0)	18,4	2,00 (0,26; 15,38); 0,51	1,33 (0,60; 2,97); 0,64	0,17 (-0,30; 0,64); 0,49	1,52 (0,39; 5,92); 0,55
Serum β_2-Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	24 (58,5)	5,5	33	16 (48,5)	9,2	1,50 (0,60; 3,78); 0,39	1,21 (0,78; 1,87); 0,48	0,10 (-0,13; 0,33); 0,39	1,25 (0,65; 2,41); 0,50
> 3,5 mg/L	85	55 (64,7)	4,6	89	42 (47,2)	9,2	2,05 (1,12; 3,77); 0,021	1,37 (1,047; 1,80); 0,023	0,18 (0,030; 0,32); 0,018	1,38 (0,92; 2,080); 0,13
Fehlend	10	3 (30,0)	n. e.	11	6 (54,5)	3,2	0,36 (0,059; 2,16); 0,26	0,55 (0,19; 1,64); 0,39	-0,25 (-0,65; 0,16); 0,24	0,38 (0,093; 1,57); 0,18

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Zugehörigkeit „no go“-Population										
Ja	40	28 (70,0)	3,7	41	17 (41,5)	18,4	3,29 (1,32; 8,25); 0,0011	1,69 (1,11; 2,56); 0,014	0,29 (0,078; 0,49); 0,0069	1,77 (0,96; 3,26); 0,067
Nein	96	54 (56,3)	5,7	92	47 (51,1)	8,4	1,23 (0,69; 2,19); 0,48	1,10 (0,84; 1,44); 0,56	0,052 (-0,091; 0,19); 0,48	1,051 (0,70; 1,57); 0,81
Rollenfunktion										
Ethnizität										
Andere	16	6 (37,5)	n. e.	8	1 (12,5)	n. e.	4,20 (0,41; 43,023); 0,23	3,00 (0,43; 20,87); 0,35	0,25 (-0,080; 0,58); 0,14	2,63 (0,31; 22,29); 0,38
Weiß	120	50 (41,7)	n. e.	125	54 (43,2)	22,1	0,94 (0,57; 1,56); 0,81	0,97 (0,70; 1,29); 0,90	-0,015 (-0,14; 0,11); 0,81	0,88 (0,59; 1,30); 0,51

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Emotionales Befinden										
Ethnizität										
Andere	16	5 (31,3)	n. e.	8	0 (0,0)	n. e.	n. b. (0,00; n. b.); 0,95	1,22 (0,88; 1,69); 0,13	0,31 (0,085; 0,54); 0,0070	n. b. (0,00; n. b.); 1,00
Weiß	120	49 (40,8)	n. e.	125	42 (33,6)	n. e.	1,36 (0,81; 2,29); 0,24	0,29	0,072 (-0,049; 0,19); 0,24	1,16 (0,76; 1,76); 0,50
Geographische Region										
USA	31	12 (38,7)	n. e.	29	14 (48,3)	6,4	0,68 (0,24; 1,89); 0,46	0,80 (0,45; 1,43); 0,60	-0,096 (-0,35; 0,15); 0,45	0,61 (0,27; 1,36); 0,22
Andere	105	42 (40,0)	n. e.	104	28 (26,9)	n. e.	1,81 (1,010; 3,24); 0,046	1,49 (1,002; 2,20); 0,057	0,13 (0,0041; 0,26); 0,043	1,48 (0,91; 2,41); 0,11
RAI-Stadium bei *Screening*										
0-II	76	33 (43,4)	n. e.	71	18 (25,4)	n. e.	2,26 (1,12; 4,56); 0,023	1,71 (1,066; 2,75); 0,025	0,18 (0,030; 0,33); 0,019	1,68 (0,94; 3,008); 0,083
III-IV	60	21 (35,0)	n. e.	62	24 (38,7)	n. e.	0,85 (0,41; 1,78); 0,67	0,90 (0,57; 1,44); 0,71	-0,037 (-0,21; 0,13); 0,67	0,83 (0,46; 1,51); 0,54

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Physische Funktion										
Geographische Region										
USA	31	10 (32,3)	n. e.	29	13 (44,8)	n. e.	0,59 (0,21; 1,68); 0,32	0,72 (0,38; 1,38); 0,43	-0,13 (-0,37; 0,12); 0,31	0,59 (0,25; 1,37); 0,22
Andere	105	49 (46,7)	n. e.	104	38 (36,5)	n. e.	1,52 (0,87; 2,64); 0,14	1,28 (0,92; 1,77); 0,16	0,10 (-0,032; 0,23); 0,14	1,26 (0,82; 1,94); 0,30
RAI-Stadium bei *Screening*										
0-II	76	30 (39,5)	n. e.	71	24 (33,8)	n. e.	1,28 (0,65; 2,50); 0,48	1,17 (0,76; 1,79); 0,50	0,057 (-0,099; 0,21); 0,47	1,13 (0,65; 1,95); 0,67
III-IV	60	29 (48,3)	n. e.	62	27 (43,5)	14,7	1,21 (0,59; 2,47); 0,60	1,11 (0,76; 1,63); 0,72	0,048 (-0,13; 0,22); 0,5956	1,021 (0,60; 1,75); 0,94

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Kognitive Funktion										
Serum β_2-Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	17 (41,5)	n. e.	33	20 (60,6)	2,6	0,46 (0,18; 1,17); 0,10	0,68 (0,43; 1,079); 0,16	-0,19 (-0,42; 0,033); 0,095	0,60 (0,31; 1,19); 0,14
> 3,5 mg/L	85	33 (38,8)	n. e.	89	28 (31,5)	n. e.	1,38 (0,74; 2,58); 0,31	1,23 (0,82; 1,85); 0,34	0,074 (-0,068; 0,22); 0,31	1,13 (0,67; 1,89); 0,65
Fehlend	10	3 (30,0)	n. e.	11	5 (45,5)	n. e.	0,51 (0,085; 3,11); 0,47	0,66 (0,21; 2,078); 0,66	-0,16 (-0,56; 0,25); 0,46	0,41 (0,088; 1,87); 0,25
Soziale Funktion										
Geschlecht										
Männlich	88	32 (36,4)	n. e.	81	22 (27,2)	n. e.	1,53 (0,80; 2,95); 0,20	1,34 (0,85; 2,10); 0,25	0,092 (-0,048 0,23); 0,20	1,34 (0,77; 2,34); 0,31
Weiblich	48	13 (27,1)	n. e.	52	20 (38,5)	n. e.	0,59 (0,26; 1,39); 0,23	0,70 (0,40; 1,26); 0,29	-0,11 (-0,30; 0,069); 0,22	0,67 (0,33; 1,35); 0,26

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	28 (28,9)	n. e.	102	33 (32,4)	n. e.	0,85 (0,46; 1,55); 0,59	0,89 (0,59; 1,36); 0,65	-0,035 (-0,16; 0,09); 0,59	0,85 (0,51; 1,41); 0,53
Ja (> ULN)	39	17 (43,6)	n. e.	31	9 (29,0)	n. e.	1,89 (0,69; 5,14); 0,21	1,50 (0,78; 2,89); 0,23	0,15 (-0,078; 0,37); 0,20	1,56 (0,68; 3,61); 0,30

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 für MCID-Verbesserung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
PCYC-1115-CA										
Allgemeiner Gesundheitsstatus										
Geographische Region										
US	31	16 (51,6)	7,3	29	18 (62,1)	3,7	0,65 (0,23; 1,82); 0,42	0,83 (0,53; 1,30); 0,45	-0,11 (-0,35; 0,14); 0,41	0,66 (0,33; 1,34); 0,25
Andere	105	66 (62,9)	4,6	104	46 (44,2)	n. e.	2,13 (1,23; 3,71); 0,0073	1,42 (1,095; 1,85); 0,0084	0,19 (0,053; 0,32); 0,0060	1,46 (0,99; 2,15); 0,056
Rollenfunktion										
Verwendung eines CYP3A-Inhibitors										
Nein	91	36 (39,6)	n. e.	104	48 (46,2)	18,3	0,76 (0,43; 1,35); 0,35	0,86 (0,62; 1,19); 0,39	-0,066 (-0,21; 0,073); 0,35	0,75 (0,48; 1,17); 0,20
Ja	45	20 (44,4)	n. e.	29	7 (24,1)	n. e.	2,51 (0,89; 7,071); 0,081	1,84 (0,89; 3,80); 0,089	0,20 (-0,0099; 0,42); 0,062	1,97 (0,82; 4,73); 0,13

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Emotionales Befinden										
del11q										
Nein	101	36 (35,6)	n. e.	96	34 (35,4)	n. e.	1,010 (0,56; 1,81); 0,97	1,006 (0,69; 1,47); 1,00	0,002 (-0,13; 0,14); 0,97	0,90 (0,56; 1,46); 0,68
Ja	29	14 (48,3)	n. e.	25	4 (16,0)	n. e.	4,90 (1,34; 17,87); 0,016	3,017 (1,14; 7,99); 0,020	0,32 (0,091; 0,55); 0,0064	2,89 (0,94; 8,90); 0,065
Fehlend	6	4 (66,7)	1,9	12	4 (33,3)	n. e.	4,00 (0,50; 31,98); 0,19	2,00 (0,75; 5,33); 0,32	0,33 (-0,13; 0,80); 0,16	3,12 (0,74; 13,20); 0,13
Physische Funktion										
Ethnizität										
Andere	16	9 (56,3)	6,8	8	1 (12,5)	n. e.	9,00 (0,89; 91,26); 0,063	4,50 (0,68; 29,60); 0,079	0,44 (0,10; 0,77); 0,010	4,45 (0,56; 35,62); 0,16
Weiß	120	50 (41,7)	n. e.	125	50 (40,0)	n. e.	1,07 (0,64; 1,78); 0,79	1,042 (0,77; 1,41); 0,80	0,017 (-0,11; 0,14); 0,79	0,97 (0,65; 1,45); 0,89

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Nein (≤ ULN)	97	38 (39,2)	n. e.	102	43 (42,2)	n. e.	0,88 (0,50; 1,56); 0,67	0,93 (0,66; 1,30); 0,77	-0,030 (-0,17; 0,11); 0,67	0,81 (0,52; 1,26); 0,35
Ja (> ULN)	39	21 (53,8)	4,4	31	4 (25,8)	n. e.	3,35 (1,21; 9,32); 0,020	2,087 (1,074; 4,053); 0,028	0,280 (0,061; 0,50); 0,012	2,56 (1,11; 5,89); 0,027

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen MCID-Verschlechterung

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID Verschlechterung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-11-15-CA

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheits status	Rollen-funktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,98	0,28	0,95	0,40	0,65	0,96
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,86	0,51	0,51	0,88	0,60	0,31
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,49	0,52	0,84	0,85	0,72	0,95
Geographische Region (USA vs. andere)	**0,11**	**0,15**	**0,13**	**0,02**	0,89	0,63
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,36	0,42	0,77	0,98	**0,058**	0,78
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,64	0,47	0,59	0,74	0,93	0,49
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,37	**0,20**	**0,0089**	0,95	0,85	0,60
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	**0,079**	**0,16**	0,42	0,25	0,93	0,52
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	**0,037**	0,068	0,043	0,28	0,86	0,91
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,60	0,27	0,30	0,72	0,81	0,68
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	0,29	**0,025**	0,85	0,56	0,36	0,078

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,25	0,57	**0,19**	0,73	0,43	0,60
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,32	0,28	0,52	**0,18**	0,90	0,23
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,42	0,48	0,92	0,53	0,98	0,58
Zugehörigkeit „no go"-Population (ja vs. nein)	0,50	0,32	0,93	0,88	0,53	0,89

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,11), Rollenfunktion (p = 0,15) und Emotionales Befinden (p = 0,13) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Physische Funktion (p = 0,02) zeigte die Subgruppenanalyse einen Beleg für Effektmodifikation.

Histologischer Befund

Für die Subgruppe Histologischer Befund zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Kognitive Funktion (p = 0,058) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG Performance-Status

Für die Subgruppe ECOG Performance-Status zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,20) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Emotionales Befinden (p = 0,0089) zeigte die Subgruppenanalyse einen Beleg für Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky disease)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky disease*) zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,079) und Rollenfunktion (p = 0,16) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,037) einen Beleg für Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,025) einen Beleg für Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Emotionales Befinden (p = 0,19) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Physische Funktion (p = 0,18) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 für MCID-Verschlechterung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
PCYC-1115-CA										
Allgemeiner Gesundheitsstatus										
Geographische Region										
USA	31	19 (60,4)	9,3	29	14 (48,3)	6,5	1,70 (0,61; 4.73); 0.3127	1,27 (0,79; 2,030); 0,44	0,13 (-0,12; 0,38); 0,31	0,97 (0,48; 1,99); 0,94
Andere	105	54 (51,4)	10,1	104	64 (61,5)	4,6	0.66 (0.38;1.15); 0.14	0,84 (0,66; 1,062); 0,16	-0,10 (-0,23; 0,033); 0,14	0,71 (0,49; 1,029); 0,070
Tumormasse *(Bulky disease)*										
< 5 cm	80	40 (50,0)	14,7	90	58 (64,4)	4,6	0,55 (0,30; 1,021); 0,058	0,78 (0,59; 1,014); 0,064	-0,14 (-0,29; 0,0032); 0,055	0,64 (0,43; 0,97); 0,035
≥ 5 cm	54	32 (59,3)	8,4	40	18 (45,0)	9,3	1,78 (0,78; 4,062); 0,17	1,32 (0,88; 1,98); 0,21	0,14 (-0,060; 0,34); 0,17	1,10 (0,61; 2,003); 0,75
Fehlend	2	1 (50,0)	12,9	3	2 (66,7)	3,2	0,50 (0,013; 19,56); 0,71	0,75 (0,15; 3,72); 1,00	-0,17 (-1,00; 0,71); 0,71	0,00 (0,00; n. e.); 1,00

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Rollenfunktion										
Geographische Region										
USA	31	20 (64,5)	6,5	29	14 (48,3)	3,7	1,95 (0,69; 5,49); 0,21	1,34 (0,85; 2,11); 0,30	0,16 (-0,86; 0,41); 0,20	1,25 (0,61; 2,54); 0,55
Andere	105	64 (61,0)	6,5	104	68 (65,4)	4,6	0,83 (0,47; 1,45); 0,51	0,93 (0,76; 1,15); 0,57	-0,044 (-0,18; 0,086); 0,51	0,88 (0,62; 1,25); 0,47
ECOG *Performance*-Status										
0-1	125	75 (60,0)	6,5	121	75 (62,0)	4,6	0,92 (0,55; 1,54); 0,75	0,97 (0,79; 1,18); 0,79	-0,020 (-0,14; 0,10); 0,75	0,88 (0,63; 1,21); 0,43
2	11	9 (81,8)	1,5	12	7 (58,3)	7,8	3,21 (0,47; 21,80); 0,23	1,40 (0,81; 2,44); 0,37	0,24 (-0,13; 0,60); 0,20	1,92 (0,70; 5,24); 0,21
Tumormasse *(Bulky disease)*										
< 5 cm	80	52 (65,0)	3,8	90	54 (60,0)	6,4	1,24 (0,66; 2,31); 0,50	1,083 (0,86; 1,37); 0,53	0,050 (-0,096; 0,20); 0,50	1,13 (0,77; 1,67); 0,53
≥ 5 cm	54	32 (59,3)	8,3	40	26 (65,0)	3,7	0,78 (0,34; 1,83); 0,57	0,91 (0,66; 1,25); 0,67	-0,057 (-0,25; 0,14); 0,57	0,68 (0,40; 1,16); 0,16
Fehlend	2	0 (0,0)	-	3	2 (66,7)	4,2	0,00 (0,00; n. e.); 0,95	0,40	-0,67 (-1,00; -0,13); 0,014	0,00 (0,00; n. e.); 1,00

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Emotionales Befinden										
Geographische Region										
USA	31	16 (51,6)	8,2	29	11 (37,9)	n. e.	1,75 (0,62; 4,88); 0,29	1,36 (0,76; 2,42); 0,31	0,14 (-0,11; 0,39); 0,28	0,96 (0,44; 2,11); 0,92
Andere	105	41 (39,0)	n. e.	104	49 (47,1)	11,7	0,72 (0,42; 1,25); 0,24	0,83 (0,61; 1,13); 0,27	-0,081 (-0,21; 0,053); 0,24	0,66 (0,43; 1,00); 0,050
Serum β_2-Mikroglobulin										
≤ 3,5 mg/L	41	19 (39,0)	n. e.	33	18 (54,5)	9,2	0,53 (0,21; 1,35); 0,18	0,72 (0,44; 1,17); 0,24	-0,16 (-0,38; 0,071); 0,18	0,61 (0,31; 1,21); 0,16
> 3,5 mg/L	85	39 (45,9)	18,4	89	37 (41,6)	14,7	1,19 (0,65; 2,17); 0,57	1,10 (0,79; 1,55); 0,65	0,043 (-0,10; 0,19); 0,57	0,85 (0,54; 1,34); 0,47
Fehlend	10	2 (20,0)	-	11	5 (45,5)	-	0,300 (0,043; 2,11); 0,23	0,44 (0,11; 1,78); 0,36	-0,26 (-0,64; 0,13); 0,19	0,34 (0,065; 1,75); 0,20

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Physische Funktion										
Verwendung eines CYP3A-Inhibitors										
Nein	91	32 (42,9)	-	104	54 (51,9)	8,4	0,69 (0,39; 1,22); 0,21	0,83 (0,61; 1,12); 0,25	-0,091 (-0,23; 0,049); 0,204	0,68 (0,45; 1,035); 0,072
Ja	45	29 (64,4)	5,5	29	16 (55,2)	5,6	1,47 (0,57; 3,82); 0,43	1,17 (0,79; 1,73); 0,47	0,093 (-0,14; 0,32); 0,43	1,27 (0,68; 2,35); 0,46
Kognitive Funktion										
histologischer Befund										
CLL	13	6 (46,2)	16,5	7	6 (85,7)	2,6	0,14 (0,013; 1,55); 0,11	0,54 (0,28; 1,042); 0,16	-0,40 (-0,77; -0,021); 0,039	0,39 (0,12; 1,25); 0,11
SLL	123	75 (61,0)	6,5	126	72 (57,1)	6,2	1,17 (0,71; 1,94); 0,54	1,067 (0,87; 1,31); 0,61	0,038 (-0,084; 0,16); 0,54	0,91 (0,66; 1,27); 0,59

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 für MCID-Verschlechterung (MCID 10) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
PCYC-1115-CA										
Allgemeiner Gesundheitsstatus										
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
Ja (> ULN)	39	15 (38,5)	n. e.	31	20 (64,5)	3,7	0,34 (0,13; 0,92); 0,032	0,60 (0,37; 0,96); 0,053	-0,26 (-0,49; -0,033); 0,025	0,44 (0,22; 0,88); 0,020
Nein (≤ ULN)	97	58 (59,8)	8,2	102	58 (56,9)	5,8	1,13 (0,64; 1,98); 0,68	1,052 (0,83; 1,33); 0,77	0,029 (-0,11; 0,17); 0,67	0,91 (0,63; 1,32); 0,63
Rollenfunktion										
del11q										
Ja	29	22 (75,9)	2,4	25	15 (60,0)	3,9	2,095 (0,65; 6,74); 0,21	1,26 (0,86; 1,85); 0,25	0,16 (-0,89; 0,41); 0,21	1,26 (0,64; 2,47); 0,51
Nein	101	61 (60,4)	6,5	96	58 (60,4)	5,5	1,00 (0,56; 1,77); 1,00	1,00 (0,80; 1,25); 1,00	-0,00 (-0,14; 0,14); 1,00	0,95 (0,66; 1,36); 0,77
Fehlend	6	1 (16,7)	-	12	9 (75,0)	2,2	0,067 (0,005; 0,82); 0,035	0,22 (0,036; 1,37); 0,043	-0,58 (-0,97; -0,20); 0,0031	0,12 (0,015; 0,97); 0,047

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung					
		Anzahl (%)	Median		Anzahl (%)	Median				
Emotionales Befinden										
ECOG *Performance*-Status										
0-1	125	50 (40,0)	n. e.	121	58 (47,9)	10,2	0,72 (0,44; 1,20); 0,21	0,83 (0,63; 1,11); 0,25	-0,079 (-0,203; 0,044); 0,21	0,65 (0,44; 0,95); 0,026
2	11	7 (63,6)	14,5	12	2 (16,7)	n. e.	8,75 (1,24; 61,68); 0,030	3,82 (0,58; 1,15); 0,036	0,47 (0,12; 0,82); 0,0093	2,50 (0,46; 13,61); 0,29
Physische Funktion										
Geographische Region										
USA	31	19 (61,3)	9,2	29	11 (37,9)	18,4	2,59 (0,91; 7,34); 0,073	1,62 (0,94; 2,78); 0,12	0,23 (-0,013; 0,48); 0,063	1,56 (0,73; 3,33); 0,25
Andere	105	49 (46,7)	18,4	104	59 (56,7)	7,3	0,67 (0,39; 1,15); 0,15	0,82 (0,63; 1,072); 0,17	-0,10 (-0,24; 0,034); 0,14	0,73 (0,50; 1,074); 0,11

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Mittelwertdifferenz (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstests EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Mittelwertdifferenz), Studie PCYC-11-15-CA

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheits status	Rollen-funktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	**0,14**	0,29	0,92	**0,061**	**0,011**	0,99
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,0003**	**0,012**	**0,15**	**0,022**	0,33	**0,11**
Ethnizität (Weiß vs. andere)	0,67	0,39	0,67	0,41	**0,18**	0,86
Geographische Region (USA vs. andere)	0,42	0,27	0,99	**0,10**	0,68	0,48
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,43	0,71	0,85	0,55	0,79	0,60
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,66	0,24	0,72	0,055	0,52	0,96
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,69	0,37	0,98	0,48	0,89	0,94
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,53	0,95	0,70	0,74	0,53	0,61
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	0,30	0,24	**0,093**	**0,0048**	0,86	0,25
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,65	**0,20**	0,28	0,0066	0,47	**0,17**
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	0,32	**0,15**	0,78	0,48	0,21	0,057

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,77	0,57	0,90	0,48	**0,061**	0,26
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	**0,20**	0,32	0,87	0,80	0,67	**0,069**
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,77	0,35	0,76	0,23	0,86	0,87
Zugehörigkeit „no go"-Population (ja vs. nein)	**0,13**	0,43	0,48	0,13	0,58	0,95

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppe Alter zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,14) und Physische Funktion (p = 0,061) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Kognitive Funktion (p = 0,11) zeigte die Subgruppenanalyse einen Beleg auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0003), Rollenfunktion (p = 0,012) und Physische Funktion (p = 0,022) einen Beleg auf Effektmodifikation. Bei den Endpunkten Emotionales Befinden (p = 0,15) und Soziale Funktion (p = 0,11) zeigte die Subgruppenanalyse einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppe Ethnizität zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Kognitive Funktion (p = 0,18) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Physische Funktion (p = 0,10) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur Baseline

Für die Subgruppe Erhöhter LDH-Wert zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Emotionales Befinden (p = 0,093) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Physische Funktion (p = 0,0048) zeigte die Subgruppenanalyse einen Beleg auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur Baseline

Für die Subgruppe Zytopenie zur Baseline zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Rollenfunktion (p = 0,20) und Soziale Funktion (p = 0,17) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,15) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt Kognitive Funktion (p = 0,061) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,20) und Soziale Funktion (p = 0,069) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Zugehörigkeit „no go“-Population

Für die Subgruppe Zugehörigkeit „no go“-Population zeigte die Subgruppenanalyse bei dem Endpunkt Allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,13) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 EORTC Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
PCYC-1115-CA								
Allgemeiner Gesundheitsstatus								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 65,99 20,92	3,90 3,60	40	37 65,99 17,28	-1,74 3,86	5,64 (-0,29; 11,57); 0,062	0,25 (-0,21; 0,71)
≥ 70 Jahre	96	92 65,49 20,99	1,97 1,97	93	88 64,49 21,27	-4,090 2,005	6,062 (2,33; 9,79); 0,0016	0,32 (0,027; 0,62)
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors								
Ja	45	43 62,79 22,67	3,13 2,092	29	26 68,91 18,64	2,41 2,98	0,72 (-5,18; 6,62); 0,81	0,05 (-0,44; 0,54)
Nein	91	86 65,12 20,67	3,71 2,06	104	99 63,89 20,45	-3,99 2,001	7,70 (3,82; 11,58); 0,0001	0,4 (0,10; 0,69)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Rollenfunktion								
Zytopenie zur Baseline								
Ja	72	70 79,76 23,89	-0,72 2,99	73	67 72,89 27,04	-7,33 2,93	6,61 (0,80; 12,42); 0,026	0,27 (-0,067; 0,61)
Nein	64	59 82,20 22,50	-2,81 3,18	60	58 79,89 2,02	-6,75 3,49	0,94 (-5,18; 7,057) 0,76	0,037 (-0,33; 0,4)
del11q								
Ja	29	28 79,17 22,96	-3,10 3,94	25	24 72,92 24,97	-10,25 4,50	7,15 (-1,86; 16,15); 0,12	0,34 (-0,21; 0,89)
Nein	101	95 80,18 23,61	-3,39 3,14	96	90 77,22 25,29	-5,59 3,20	2,2 (-2,72; 7,12); 0,38	0,072 (-0,22; 0,36)
Fehlend	6	6 100,00 0,00	10,20 10,03	15	11 74,24 24,00	-20,55 7,41	30,76 (10,69; 50,82); 0,0072	1,26 (0,17; 2,36)
Emotionales Befinden								
Geschlecht								
Männlich	88	84 87,7 16,49	1,98 2,030	81	79 86,08 17,38	-2,85 2,22	4,83 (1,30; 8,35); 0,0076	0,25 (-0,056; 0,56)
Weiblich	48	45 79,63 21,80	-4,21 3,29	52	46 77,54 18,58	-5,33 3,041	1,12 (-4,57; 6,81); 0,70	0,053 (-0,36; 0,46)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Ja (> ULN)	39	37 86,036 15,60	6,89 2,46	31	28 85,71 18,12	2,92 2,92	3,97 (-2,35; 10,29); 0,21	0,26 (-0,23; 0,76)
Nein (≤ ULN)	97	92 84,42 20,04	-1,042 1,80	102	97 82,13 18,28	-4,38 1,85	3,33 (-0,18; 6,85); 0,063	0,19 (-0,098; 0,47)
Physische Funktion								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 81,98 18,25	3,00 3,03	40	37 84,51 12,87	-0,008 3,19	3,006 (-1,87; 7,88); 0,22	0,16 (-0,3; 0,62)
≥ 70 Jahre	96	92 78,41 19,83	1,30 1,99	93	88 75,30 21,35	-1,77 2,046	3,061 (-0,68; 6,80); 0,11	0,16 (-0,13; 0,45)
Geographische Region								
USA	31	29 81,61 17,88	3,005 3,99	29	28 81,43 15,96	4,27 3,78	-1,26 (-6,89; 4,37); 0,66	-0,061 (-0,58; 0,46)
Andere	105	100 78,8 19,84	1,40 1,89	104	97 77,045 20,55	-3,11 2,009	4,51 (0,91; 8,10); 0,014	0,23 (-0,047; 0,51)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Kognitive Funktion								
Ethnizität								
Weiß	120	114 86,55 15,18	0,044 1,72	125	118 84,75 17,24	-2,46 1,75	2,51 (-0,63; 5,64); 0,12	0,13 (-0,12; 0,39)
Andere	16	15 87,78 13,31	3,051 4,19	8	7 71,43 18,55	-5,56 7,085	8,61 (-6,24; 23,46); 0,23	0,51 (-0,4; 1,42)
Serum β_2-Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	41	37 87,39 13,84	3,89 2,68	33	32 85,42 16,26	1,14 3,29	2,75 (-3,52; 9,016); 0,38	0,16 (-0,32; 0,63)
> 3,5 mg/L	85	84 85,91 15,41	-1,87 1,57	89	83 83,13 17,56	-4,99 1,53	3,12 (-0,53; 6,78); 0,093	0,22 (-0,083; 0,53)
Fehlend	10	8 91,67 15,43	-3,76 6,38	14	10 86,67 21,49	-6,94 7,15	3,18 (-15,13; 21,48); 0,71	0,15 (-0,78; 1,086)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Soziale Funktion								
Geschlecht								
Männlich	88	84 86,31 20,40	-0,53 2,49	81	79 86,71 19,68	-5,85 2,72	5,33 (1,057; 9,60); 0,015	0,23 (-0,081; 0,54)
Weiblich	48	45 90,0 18,26	-9,70 4,12	52	46 78,99 23,16	-12,09 3,83	2,39 (-4,85; 9,62); 0,51	0,089 (-0,32; 0,50)
Zytopenie zur Baseline								
Ja	72	70 86,19 20,26	0,83 2,60	73	67 86,57 18,86	-3,26 2,53	4,088 (-0,92; 9,091); 0,11	0,19 (-0,14; 0,53)
Nein	64	59 89,27 19,02	-5,95 2,87	60	58 80,75 23,53	-11,53 3,10	5,59 (0,058; 11,12); 0,048	0,25 (-0,12; 0,61)
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors								
Ja	45	43 86,82 18,39	-2,39 2,49	29	26 90,39 18,96	-0,23 3,45	-2,16 (-9,037; 4,72); 0,53	-0,13 (-0,62; 0,36)
Nein	91	86 87,98 20,40	-2,072 2,27	104	99 82,16 21,60	-8,53 2,24	6,46 (2,096; 10,83); 0,0040	0,30 (0,008; 0,59)

a: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur *Baseline*, welche mindestens ein *Post-Baseline*-Wert hatten.
b: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderung erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
c: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05 EORTC Funktionsskalen (Mittelwertdifferenzen), Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
PCYC-1115-CA								
Allgemeiner Gesundheitsstatus								
Geschlecht								
Männlich	88	84 66,96 20,68	5,45 2,11	81	79 68,78 17,78	-1,08 2,31	6,53 (2,86; 10,20); 0,0006	0,33 (0,019; 0,64)
Weiblich	48	45 63,15 21,28	-5,22 3,39	52	46 58,33 22,29	-8,87 3,17	3,66 (-1,99; 9,30); 0,20	0,17 (-0,25; 0,58)
Rollenfunktion								
Geschlecht								
Männlich	88	84 80,75 24,48	-1,74 2,65	81	79 79,33 22,99	-6,88 2,92	5,14 (0,51; 9,77); 0,03	0,21 (-0,10; 0,51)
Weiblich	48	45 81,11 20,90	-12,77 4,67	52	46 70,65 27,48	-15,33 4,42	2,56 (-5,59; 10,72); 0,53	0,084 (-0,33; 0,50)

Subgruppe	Ibrutinib			Chlorambucil			mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz (95 %-KI)
	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)	Anzahl Studien-teilnehmer	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Veränderung zur *Baseline* (LS, Mean, SE)		
Physische Funktion								
Geschlecht								
Männlich	88	84 80,71 19,69	3,60 1,98	81	79 80,59 19,012	-0,77 2,17	4,38 (0,96; 7,80); 0,013	0,23 (-0,074; 0,54)
Weiblich	48	45 77,037 18,78	-5,14 3,58	52	46 73,62 20,12	-5,35 3,46	0,21 (-5,77; 6,19); 0,94	0,009 (-0,40; 0,42)
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*								
Ja (> ULN)	39	37 80,00 17,069	5,22 2,67	31	28 77,86 21,78	-5,38 3,072	10,60 (3,88; 17,33); 0,0025	0,66 (0,15; 1,16)
Nein (≤ ULN)	97	92 79,20 20,32	0,44 1,77	102	97 78,08 19,10	0,17 1,85	0,27 (-3,12; 3,66); 0,88	0,015 (-0,27; 0,30)
Kognitive Funktion								
Alter								
< 70 Jahre	40	37 93,24 12,08	1,26 3,026	40	37 86,49 20,35	-1,17 3,28	2,43 (-2,93; 7,78); 0,37	0,13 (-0,33; 0,58)
≥ 70 Jahre	96	92 84,06 15,21	0,19 1,96	93	88 82,96 16,18	-3,53 2,019	3,54 (-0,11; 7,18); 0,057	0,19 (-0,11; 0,48)

a: n = Anzahl an Studienteilnehmern zur *Baseline*, welche mindestens ein *Post-Baseline*-Wert hatten.
b: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderung erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
c: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

Nebenwirkungen

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Nebenwirkungen, Studie PCYC-11-15-CA

Endpunkt / Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapie-abbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE CTC-Grad 3+4
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,47	0,68	0,35	0,803	0,28
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,16**	0,79	0,50	0,78	0,89
Ethnizität (Weiß vs. andere)	**0,035**	0,50	0,89	0,99	0,68
Geographische Region (USA vs. andere)	**0,0084**	**0,081**	0,99	0,99	0,93
Histologischer Befund (CLL vs. SLL)	0,78	0,57	0,98	0,99	0,55
Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)	0,30	0,90	**0,18**	0,69	0,59
ECOG *Performance*-Status (0-1 vs. 2)	0,84	0,81	0,42	0,99	0,45
Tumormasse *(Bulky disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm vs. fehlend)	0,63	0,63	0,94	0,998	**< 0,0001**
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (ja (> ULN) vs. nein (≤ ULN))	0,72	0,80	0,64	0,22	0,80
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,43	0,97	0,36	0,29	0,58

Endpunkt / Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapie-abbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE CTC-Grad 3+4
del11q (ja vs. nein vs. fehlend)	0,99	0,35	0,25	1,000	**0,15**
Serum β_2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L vs. fehlend)	0,51	**0,083**	0,21	0,99	**0,082**
Begleitende Verwendung eines CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	0,301	0,27	0,76	0,99	0,42
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitors (ja vs. nein)	**0,13**	0,73	0,99	0,99	0,75
Zugehörigkeit „no go“-Population (ja vs. nein)	0,59	0,47	0,23	0,63	0,53

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2) die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt jegliches UE (p = 0,16) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppe Ethnizität zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt jegliches UE (p = 0,035) einen Beleg auf Effektmodifikation.

Geographische Region

Für die Subgruppe Geographische Region zeigte die Subgruppenanalyse bei den Endpunkten jegliches UE (p = 0,0084) einen Beleg auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt jegliches SUE (p = 0,81) zeigte die Subgruppenanalyse einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Rai-Stadium bei Screening

Für die Subgruppe Rai-Stadium bei Screening zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt UE, die zum Therapie-abbruch führten (p = 0,18) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (Bulky disease)

Für die Subgruppe Tumormasse (*Bulky disease*) bei Screening zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt jegliches UE CTC-Grad 3+4 (p < 0,0001) einen Beleg für Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppe del11q zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt jegliches UE CTC-Grad 3+4 (p = 0,15) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Serum β_2-Mikroglobulin

Für die Subgruppe Serum β_2-Mikroglobulin zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt jegliches SUE (p = 0,083) sowie beim Endpunkt jegliches UE CTC-Grad 3+4 (p = 0082) Hinweise auf Effektmodifikation.

Begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors

Für die Subgruppe Begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors zeigte die Subgruppenanalyse beim Endpunkt jegliches UE (p = 0,13) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20; Enpunkt Nebenwirkungen, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)				
PCYC-1115-CA								
Jegliches UE								
Geschlecht								
Männlich	88	86 (97,7)	80	74 (92,5)	3,49 (0,68; 17,79); 0,13	1,057 (0,99; 1,13); 0,15	0,052 (-0,013; 0,12); 0,12	1,38 (0,99; 1,91); 0,058
Weiblich	47	47 (100,0)	52	50 (96,2)	n. b. (0,000; n. b.); 0,94	1,04 (0,99; 1,098); 0,49	0,039 (-0,014; 0,091); 0,14	1,047 (0,68; 1,61); 0,83
Begleitende Verwendung eines starken CYP3A-Inhibitoren								
Nein	130	128 (98,5)	127	119 (93,7)	4,303 (0,90; 20,67); 0,068	1,051 (1,000; 1,105); 0,058	0,48 (0,0004; 0,095); 0,048	1,29 (0,99; 1,69); 0,062
Ja	5	5 (100,0)	5	5 (100,0)	-	-	-	0,23 (0,040; 1,37); 0,107

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)				
Jegliches SUE								
Geographische Region								
USA	31	14 (45,2)	29	3 (10,3)	7,14 (1,78; 28,62); 0,0055	4,366 (1,397; 13,644); 0,0038	0,3482 (0,1409; 0,5555); 0,0010	2,64 (0,72; 9,66); 0,14
Andere	104	41 (39,4)	103	30 (29,1)	1,58 (0,89; 2,83); 0,12	1,35 (0,92; 1,99); 0,14	0,103 (-0,026; 0,23); 0,12	0,96 (0,58; 1,57); 0,86
Serum β_2-Mikroglobulin								
Nein	41	15 (36,6)	33	3 (9,1)	5,77 (1,501; 22,17); 0,012	4,024 (1,27; 12,73); 0,0069	0,27 (0,098; 0,45); 0,0023	3,12 (0,88; 11,064); 0,079
Ja	85	38 (44,7)	89	26 (29,2)	1,96 (1,048; 3,66); 0,035	1,53 (1,025; 2,28); 0,041	0,155 (0,013; 0,30); 0,032	1,007 (0,60; 1,71); 0,98
Fehlend	9	2 (22,2)	10	40 (40,0)	0,43 (0,057; 3,22); 0,41	0,56 (0,13; 2,34); 0,63	-0,18 (-0,59; 0,23); 0,39	0,23 (0,025; 2,085); 0,19

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)				
UE, die zum Therapieabbruch führten								
RAI-Stadium bei *Screening*								
0-II	75	10 (13,3)	70	15 (21,4)	0,56 (0,24; 1,36); 0,201	0,62 (0,300; 1,29); 0,27	-0,081 (-0,204; 0,042); 0,20	0,39 (0,16; 0,92); 0,032
III-IV	60	4 (6,7)	62	15 (24,2)	0,22 (0,070; 0,72); 0,012	0,28 (0,097; 0,78); 0,011	-0,18 (-0,30; -0,051); 0,0056	0,14 (0,039; 0,48); 0,0018
Jegliches UE CTC-Grad 3+4								
del11q								
Nein	100	60 (60,0)	95	49 (51,6)	1,41 (0,80; 2,48); 0,237	1,16 (0,904; 1,50); 0,25	0,084 (-0,055; 0,22); 0,24	0,88 (0,59; 1,31); 0,52
Ja	29	21 (72,4)	25	11 (44,0)	3,34 (1,075; 10,39); 0,037	1,65 (1,002; 2,703); 0,052	0,28 (0,031; 0,54); 0,028	1,092 (0,503; 2,37); 0,82
Fehlend	6	5 (83,3)	12	4 (33,3)	10,00 (0,86; 117,0); 0,067	2,50 (1,04; 6,01); 0,13	0,50 (0,10; 0,90); 0,014	2,77 (0,73; 10,45); 0,13

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)				
Serum β_2-Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	41	27 (65,9)	33	14 (42,4)	2,62 (1,017; 6,73); 0,046	1,55 (0,99; 2,45); 0,060	0,23 (0,012; 0,46); 0,039	1,31 (0,67; 2,58); 0,43
> 3,5 mg/L	85	56 (65,9)	89	43 (48,3)	2,066 (1,12; 3,81); 0,0201	1,36 (1,047; 1,78); 0,022	0,18 (0,031; 0,32); 0,017	0,95 (0,63; 1,45); 0,81
fehlend	9	3 (33,3)	10	7 (70,0)	0,21 (0,031; 1,49); 0,12	0,48 (0,17; 1,31); 0,18	-0,37 (-0,79; 0,05); 0,086	0,397 (0,102; 1,55); 0,18

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05; Enpunkt Nebenwirkungen, Studie PCYC-1115-CA

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)				
PCYC-1115-CA								
Jegliches UE								
Ethnizität								
Andere	16	16 (100,0)	7	7 (100,0)	-	-	-	0,398 (0,131; 1,209); 0,1041
Weiß	119	117 (98,3)	125	117 (93,6)	4,00 (0,83; 19,24); 0,084	1,05 (1,00; 1,11); 0,103	0,047 (-0,0015; 0,096); 0,058	1,28 (0,97; 1,68); 0,081
Geographische Region								
USA	31	31 (100,0)	29	29 (100,0)	-	-	-	0,523 (0,276; 0,992); 0,0473
Andere	104	102 (98,1)	103	95 (92,2)	4,30 (0,89; 20,74); 0,07	1,063 (1,00 ; 1,13); 0,059	0,058 (0,0004; 0,12); 0,048	1,42 (1,055; 1,90); 0,021

Subgruppe	Ibrutinib		Chlorambucil		OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)	Anzahl Studienteil-nehmer	UE Anzahl (%)				
Jegliches UE CTC-Grad 3+4								
Tumormasse *(Bulky disease)*								
< 5 cm	82	51 (63,8)	90	46 (51,1)	1,68 (0,91; 3,11); 0,098	1,25 (0,96; 1,62); 0,12	0,13 (-0,021; 0,27); 0,093	0,95 (0,62; 1,45); 0,82
≥ 5 cm	54	34 (63,0)	40	17 (42,5)	2,30 (0,997; 5,304); 0,051	1,48 (0,98; 2,24); 0,061	0,205 (0,0045; 0,405); 0,045	1,048 (0,57; 1,92); 0,88
fehlend	1	1 (100)	2	1 (50,0)	n. b.	2,0 (0,5; 7,997); 1,000	0,500 (-0,19; 1,00); 0,16	n. b.

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.

Anhand der randomisierten kontrollierten Studie PCYC-1115-CA konnte ein Vorteil von Ibrutinib gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil für die erhobenen Endpunkte ermittelt werden. Die Ergebnisse der Studie werden im folgenden Abschnitt zusammengefasst.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigte, dass die Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu einer Therapie mit Chlorambucil mit einer Verringerung des Sterberisikos verbunden war. Dies war sowohl für die Analyse nach 18 Monaten [HR (95 %-KI): 0,16 (0,048 - 0,56); p < 0,001] als auch für die Analyse nach 28 Monaten [HR (95 %-KI): 0,44 (0,21; 0,92); p = 0,024] zutreffend. Zu diesem Zeitpunkt waren 41 % der Teilnehmer des Chlorambucil-Arms in den Ibrutinib-Arm gewechselt, wodurch ein potenziell verzerrender Einfluss zu Ungunsten von Ibrutinib auf das Ergebnis des Gesamtüberlebens entstehen kann. Daher wurden verschiedene *Cross-over*-Korrekturen durchgeführt, die vergleichbare Ergebnisse lieferten (Tabelle 4-27). Die konsistenten Ergebnisse der verschiedenen Analysen zeigen, dass eine Therapie mit Ibrutinib mit einer Verringerung des Sterberisikos um bis zu 70 % verbunden war.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Studie wurde das *progressionsfreie Überleben* (IRC-erhoben) als primärer Endpunkt erhoben. Es lag kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population auf diesen Endpunkt vor, weshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet wurden. Die Analyse der Gesamtpopulation zeigte eine signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ibrutinib. Das Risiko für ein Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 83,9 % reduziert [HR (95 %-KI): 0,16 (0,091; 0,28); p < 0,0001]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde dabei für die Teilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung das mediane PFS noch nicht erreicht, wohingegen für die Chlorambucil-Studienteilnehmern ein medianes PFS von 18,9 Monaten verzeichnet wurde (nicht erreicht vs. 18,9 Monate).

Gesamtansprechen

Für die Zugehörigkeit zur „no go“-Population ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation des Endpunkts *Gesamtansprechen*. Dementprechend wurden sowohl die Ergebnisse der „no go“-Population als auch der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen.

Insgesamt zeigte die Behandlung mit Ibrutinib für den Endpunkt *Gesamtansprechen* in beiden Populationen einen deutlichen Vorteil gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie. Die Gesamtansprechrate war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe jeweils stark erhöht [„no go“-Population: 90 vs. 29,3 %, OR (95 %-KI): 24,72 (6,21; 98,35); p < 0,0001; Gesamtpopulation: 82,4 vs. 35,3 %, OR (95 %-KI): 8,51 (4,81; 15,05); p< 0,0001]. Ebenso wurde im Interventions-Arm eine höhere Gesamtansprechrate inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose beobachtet [„no go“-Population: 92,5 vs. 29,3 %, OR (95 %-KI): 38,08 (7,76; 186,79); p < 0,0001; Gesamtpopulation: 86 % vs. 35,3 %, OR (95 %-KI): 11,30 (6,15; 20,76); p < 0,0001].

Der Vergleich zwischen den Populationen zeigte, dass Studienteilnehmer der „no go“-Population deutlicher als die Gesamtpopulation von einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer Chlorambucil-Therapie profitierten. Ein Gesamtansprechen wurde bei 90,0 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms und bei 29,3 % der Teilnehmer des Chlorambucil-Arms beobachtet.

Das Ansprechen wurde neben der Einschätzung durch das IRC zusätzlich durch Prüfärzte beurteilt. Die Beurteilung durch den Prüfarzt war konsistent mit der durch das IRC [Ibrutinib: 87,5 %; Chlorambucil: 35,3 %; HR (95 %-KI): 2,50 (1,97; 3,16); p-Wert < 0,0001] [43] (Anhang 2-Tabelle 14.2.2.2)

Krankheitsbezogene Symptome

Es lag ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population für die Symptome *Nachtschweiß* und *Anorexi* vor. Für diese Symptome werden daher zusätzlich zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome, die Ergebnisse der „no go“-Population betrachtet.

Eine Behandlung mit Ibrutinib führte in beiden Populationen häufiger zu einer Verbesserung um mindestens ein Grad der Symptome Fatigue, Gewichtsverlust, Anorexie, Nachtschweiß und Bauschmerzen als die Intervention mit Chlorambucil. Ein signifikanter Vorteil von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil war für die Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms *Nachtschweiß* feststellbar [HR (95 %-KI): 5,057 (1,30; 19,62); p = 0,019].

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die Symptome *Übelkeit und Erbrechen* und *Fatigue* wurden die Ergebnisse der „no go“-Population aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation gesondert betrachtet.

Compliance:

Die *Compliance*-Rate des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bezogen auf die Teilnehmer unter Behandlung lag bis Zyklus 13 oberhalb von 80 % und war in beiden Studienarmen vergleichbar. Danach war im Chlorambucil-Behandlungsarm ein Rückgang zu verzeichnen, während die *Compliance*-Rate im Interventionsarm stabil blieb. Für die ITT-Population betrug die Rücklaufquote in beiden Studienarmen bis zum sechsten Zyklus über 70 %.

In der „no go"-Population unterlag die *Compliance*-Rate bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung bis zum Studienende lediglich leichten Schwankungen und war in beiden Studienarmen vergleichbar. Im Ibrutinib-Arm der ITT-Population lag die Rücklaufquote bis Zyklus 17 stets über 80 %. Im Chlorambucil-Behandlungsarm hingegen, war bis zum sechsten Zyklus eine *Compliance*-Rate von über 70 % zu verzeichnen.

Minimal Clinically Important Difference (MCID):

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome herangezogen. Für die EORTC-Symptomskalen wurden für die Responderanalysen die MCIDs von 10, 15 und 20 Punkten betrachtet.

In der „no go"-Population wurde eine Verschlechterung des Symptoms *Übelkeit und Erbrechen* um mindestens 10 Punkte (Anstieg des Symptom-*Scores*) in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig beobachtet (50 % gegenüber 48,8 %). Bei einer Relevanzschwelle von 15 und 20 Punkten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

In der Gesamtpopulation war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für Ibrutinib nicht erreicht und betrug für Chlorambucil 4,7 Monate [HR (95 %-KI): 0,54 (0,38; 0,77); p = 0,0006]. Die statistisch signifikanten Vorteile für Ibrutinib zeigten sich auch für die Schwellenwerte 15 und 20 Punkte. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine geringere Häufigkeit des Auftretens des Symptoms Übelkeit und Erbrechen [OR (95 %-KI): 0,53 (0,32; 0,85); p = 0,0092]

Aufgrund der Hinweise auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go"-Population bei Übelkeit/Erbrechen wird hier kein Zusatznutzen beansprucht.

In der „no go“-Population wurde eine klinisch relevante Verbesserung beim Symptom *Fatigue* um mindestens 10 Punkte (Senkung des Symptomscores) statistisch signifikant häufiger im Ibrutinib-Arm (72,5 %) beobachtet als im Chlorambucil-Arm (46,3 %) [OR (95 %-KI): 3,053 (1,21; 7,71); p = 0,018]. Die Verbesserung um mindestens 10 Punkte trat im Median nach 1,9 Monaten im Ibrutinib-Arm und nach 18,2 Monaten im Chlorambucil-Arm auf [HR (95 %-KI): 1,90 (1,063; 3,40); p = 0,030]. Auch bei der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Symptome um mindestens 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib (6,5 Monate) gegenüber Chlorambucil (2,8 Monate) [HR (95 %-KI): 0,58 (0,34; 0,99); p = 0,048]. Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte trat numerisch häufiger im Chlorambucil-Arm (73,2 %) als im Ibrutinib-Arm (60,0 %) auf, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

Auch in der Gesamtpopulation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala zur *Fatigue* ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib bei der MCID von 10 Punkten. Die Behandlung mit Chlorambucil führte im Median nach 3,0 Monaten zu einer Verschlechterung der Fatigue, die Behandlung mit Ibrutinib dagegen erst nach 8,3 Monaten [HR (95 %-KI): 0,67 (0,49; 0,92); p = 0,012]. Der statistisch signifikante Effekt von Ibrutinib bestätigte sich für eine MCID von 20 Punkten. Dies wird unterstützt durch eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Skala Fatigue [OR (95 %-KI): 1,76 (1,075; 2,87); p = 0,024] unter Behandlung mit Ibrutinib.

Für die Skala *Appetitlosigkeit* war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für Ibrutinib in der Gesamtpopulation nicht erreicht und betrug für Chlorambucil 6,5 Monate [HR (95 %-KI): 0,66 (0,46; 0,93); p = 0,018]. Die statistisch signifikanten Vorteile für Ibrutinib zeigten sich auch für die Schwellenwerte 15 und 20 Punkte.

Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms *Diarrhö* [HR (95 %-KI): 1,48 (1,029; 2,13); p = 0,035] zuungunsten von Ibrutinib festgestellt. Mit 53,7 % waren mehr Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie von einem Anstieg betroffen als im Chlorambucil-Therapiearm (36,8 %) [OR (95 %-KI): 1,99 (1,22; 3,24); p = 0,0058].

Bei der Betrachtung der Analysen ist zu beachten, dass die mediane Zeit, bis eine Verschlechterung der Symptome auftrat, geringer war als die mediane Behandlungsdauer der Patienten im Kontrollarm, was die Ergebnissicherheit des Endpunkts erhöht.

Mittelwertdifferenzen:

Die Analyse der EORTC QLQ-C30-erhobenen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen lieferte für keines der untersuchten Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen unabhängig von der Population.

EQ-5D-5L

Es konnte keine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population festgestellt werden. Daher wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens betrachtet.

Compliance:

Die Rücklaufquote für den EQ-5D-5L-Fragebogen war im Ibrutinib-Behandlungsarm sowohl in der ITT-Population (> 90 %) als auch in der Population unter Behandlung (> 80 %) bis zum Studienende annähernd stabil. Im Gegensatz dazu konnte für die ITT-Population im Chlorambucil-Arm ab dem siebten Zyklus nur noch eine Rücklaufquote von weniger als 70 % beobachtet werden. Ebenso lag die *Compliance*-Rate bei Betrachtung der Studienteilnehmer unter Behandlung in allen Zyklen jeweils unter der im Interventionsarm.

Minimal Clinically Important Difference (MCID):

Lediglich bei einem Schwellenwert von zwölf Punkten der visuellen Analogskala zeigte sich für die Zeit bis zu einer Verschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil für die Teilnehmer des Interventionsarms [HR (95 %-KI): 0,65 (0,44; 0,95); p = 0,026]. Auf Basis des *Utility Scores* wurde für die MCID von sieben und acht Punkten eine statistisch signifikante Änderung zugunsten von Ibrutinib beobachtet [MCID 7 Punkte: OR (95 %-KI): 1,69 (1,041; 2,73); p = 0,034; MCID 8 Punkte: OR (95 %-KI): 1,69 (1,042; 2,73); p = 0,033].

Mittelwertdifferenzen:

In keiner Domäne des *Utility Scores* oder der visuellen Analogskala wurde ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen ermittelt.

Hämatologische Verbesserung

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Populatione, deshalb wurden primär die Ergbebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Einer anhaltende hämatologische Verbesserung bezüglich Hämoglobinwert [45,6 vs. 20,3 %; OR (95 %-KI): 3,29 (1,92; 5,65); p < 0,0001] und Thrombozytenzahl [OR (95 %-KI): 2,94 (1,53; 5,67); p = 0,0013; HR (95 %-KI): 2,26 (1,24; 4,13); p = 0,0079] trat signifikant häufiger und früher für den Ibrutinib- als für den Chlorambucil-Behandlungsarm auf.

Darüber hinaus führte die Behandlung mit Ibrutinib ebenfalls häufiger und frühzeitiger zur anhaltenden Verbesserung des ANC-Werts [OR (95 %-KI): 4,20 (2,18; 8,12); p < 0,0001; HR (95 %-KI): 3,21 (1,76; 5,85); p < 0,0001].

Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Für die „no go“-Population ergab die Subgruppenanalyse einen Beleg für Effektmodifikation des Endpunkts *FACIT*-Fatigue (MCID-Analysen) durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population.

Compliance:

In der „no go“-Population lag die Rücklaufquote für die Studienteilnehmer unter Behandlung bis Zyklus 13 teils weit über 70 % und war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population betrug im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 der Rücklauf über 80 %. Dagegen konnte dies im Chlorambucil-Arm nur bis zum fünften Zyklus beobachtet werden.

Bezogen auf die Population unter Behandlung betrug die *Compliance*-Rate des FACIT-Fatigue-Fragebogens in beiden Studienarmen bis Zyklus 15 über 80 %. Während diese im Ibrutinib-Arm auch darüber hinaus stabil blieb, zeigte sich für den Kontrollarm eine deutliche Abnahme. Ein ähnliches Verhalten ließ sich für die ITT-Population beobachten. Bis zum sechsten Zyklus war die Rücklaufquote mit über 80 % in beiden Studienarmen hoch. In den folgenden Zyklen nahm der Anteil fehlender Bewertungen vor allem im Chlorambucil-Behandlungsarm ab.

Minimal Clinically Important Difference (MCID):

Für die „no go“-Population ergab die Subgruppenanalyse einen Beleg für Effektmodifikation des Endpunkts *FACIT*-Fatigue (MCID-Verbesserung) durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population Für den Endpunkt FACIT-Fatigue MCID-Verbesserung werden daher die Ergebnisse der „no go“-Population zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue MCID-Verschlechterung wurde kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation gefunden. Hierfür werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet.

Teilnehmer der „no go“-Population zeigten statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens drei Punkte [OR (95 %-KI): 3,62 (1,38; 9,47); p = 0,0088]. Diese Beobachtung konnte auch bestätigt werden, wenn ein Schwellenwert von vier und sechs Punkten der Auswertung zugrunde gelegt wurde.

Für die Gesamtpopulation wurde auf Basis der Responderanalysen unter Anwendung der Schwellenwerte drei, vier und sechs zur Bestimmung der klinischen Relevanz für die Gesamtpopulation ersichtlich, dass die Art der Therapie keinen Einfluss auf die klinischrelevante Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Fragebogens hatte. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen messbar.

Mittelwertdifferenzen:

Unabhängig von der Population konnte anhand dieser Analysemethode für die FACIT-Fatigue-Skala zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die Zugehörigkeit zur „no go“-Population ein Effektmodifikator für einzelne Größen der EORTC-Funktionsskalen darstellte. Demzufolge wurden sowohl Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch der „no go“-Population zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen.

Minimal Clinically Important Difference (MCID):

„no go“-Population:

Bei einer MCID von zehn und 15 Punkten profitierten mehr Teilnehmer der „no go“-Population von einer Therapie mit Ibrutinib als von einer Chlorambucil-Therapie [MCID zehn und 15 Punkte: OR (95 %-KI): 3,29 (1,32; 8,25); p = 0,011], bezogen auf eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Bei einer MCID von 20 Punkten trat in der „no go“-Population häufiger im Chlorambucil-Arm als im Ibrutinib-Arm eine Verschlechterung der sozialen Funktion auf [„no go“-Population: OR (95 %-KI): 1,73 (0,72; 4,17); p = 0,23].

Gesamtpopulation:

Die physische Funktion verbesserte sich im Ibrutinib-Arm der Gesamtpopulation statistisch signifikant häufiger als im Chlorambucil-Arm sowohl bei einer Relevanzschwelle von 15 Punkten [OR (95 %-KI): 1,83 (1,025; 3,25); p = 0,041], als auch bei einer MCID von 20 Punkten [OR (95 %-KI): 1,85 (1,033; 3,33); p = 0,039].

Bei einer MCID von 20 Punkten zeigten Studienteilnehmer des Chlorambucil-Arms der Gesamtpopulation deutlich früher eine klinisch relevante Verschlechterung des *allgemeinen Gesundheitszustands* als Teilnehmer des Ibrutinib-Arms der Gesamtpopulation [HR (95 %-KI): 0,65 (0,43; 0,98); p = 0,038].

Sowohl für die Funktionsskala *Emotionales Befinden* als auch für die Skala *Physische Funktion* zeigte sich statistisch signifikante Vorteile für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms der Gesamtpopulation bei einer MCID von 20. So hatten 30,1 % der Teilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung und nur 18,8 % der Teilnehmer unter Chlorambucil-Behandlung eine relevante Verbesserung des emotionalen Befindens [OR (95 %-KI): 1,86 (1,056; 3,29); p = 0,032] sowie 27,9 % der Ibrutinib-Population gegenüber 17,3 % der Chlorambucil-Population eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion [OR (95 %-KI): 1,85 (1,033; 3,33); p = 0,039] gemessen anhand des EORTC QLQ-C30.

Mittelwertdifferenzen:

Anhand dieser Analysemethode konnte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Studienarmen weder für die Gesamtpopulation noch für die „no go"-Population ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Nebenwirkungen

Da die Expositionszeit im Interventionsarm 17,4 Monate und im Kontrollarm 7,1 Monate betrug, wurde für die Bewertung der Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse betrachtet.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go"-Population, weshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation zusammenfassend dargestellt wurden.

In beiden Studienarmen konnte für annähernd alle Teilnehmer das Auftreten eines *unerwünschtes Ereignis* dokumentiert werden (Ibrutinib vs. Chlorambucil: 98,5 % vs. 93,9 %) [HR (95%-KI: 1,24 (0,95; 1,61); p = 0,11].

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen Interventionsarm und Kontrollarm (40,7 % vs. 25 %) [HR (95 %-KI): 1,12 (0,71; 1,76); p = 0,64] [Differenz der Expositionsadjustierten Inzidenzraten (EAIR): (95 %-KI): -0,76 (-2,32; 0,81); p = 0,34].

Für das Auftreten von *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten* konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib im Gegensatz zu Chlorambucil beobachtet werden (10,4 % vs. 22,7 %) [HR (95 %-KI): 0,26 (0,13; 0,52) p = 0,0002]. Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich auch in der Differenz der Expositionsadjustierten Inzidenzraten [EAIR Differenz (95 %-KI): -2,52 (-3,68; -1,36); p < 0,0001].

In der Gesamtpopulation erfolgte bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms ein Therapieabbruch aufgrund von Vorhofflimmern (1,5 %), während Teilnehmer des Chlorambucil-Arms die Therapie aufgrund einer Thrombozytopenie oder Neutropenie (jeweils 3 %), hämolytischen Anämie (1,5 %), einer Panzytopenie (1,5 %) oder Pyrexie (1,5 %) abbrachen. Zwischen den Behandlungsarmen war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

Zwischen dem Interventionsarm und dem Behandlungsarm konnte bei den *UE, die zum Tod führten* (2,2 % vs. 3 %) [HR (95%-KI: 0,63 (0,14; 2,84); p = 0,55] und bei den UE ≥ CTC-Grad 3 (65,9 % vs 51,5 %) [HR (95 %-KI): 0,97 (0,70; 1,35); p = 0,86] kein Unterschied festgestellt werden.

In beiden Studienarmen wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse schwere Blutungen beobachtet (4,4 % gegenüber 1,5 %). Eine Blutung im ZNS trat bei zwei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms auf (1,5 %). Im Chlorambucil-Arm hingegen trat dieses Ereignis nicht auf.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
PCYC-1115-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Chlorambucil
PCYC-1116-CA	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Chlorambucil
PCYC-1130-CA	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib + Obinutuzumab b) Obinutuzumab + Chlorambucil

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-116 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: 09.05.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der Tabelle 4-116 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
PCYC-1130-CA	Intervention entspricht nicht der zum Einschluss notwendigen Intervention Chlorambucil als Brückenkomparator. Zudem ist die in der Studie verwendte Intervention *Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab* für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht von der Zulassung abgedeckt.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

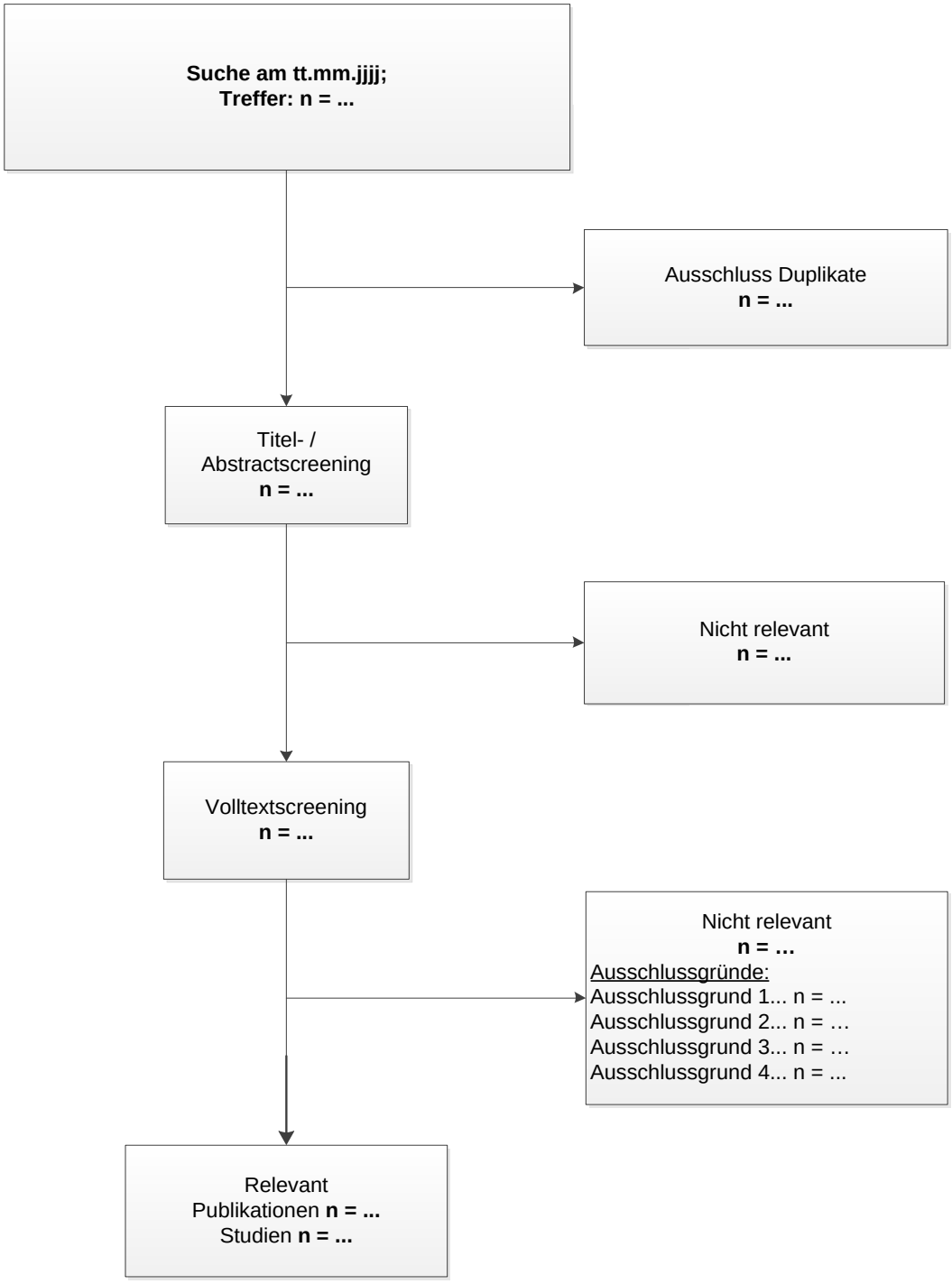


Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

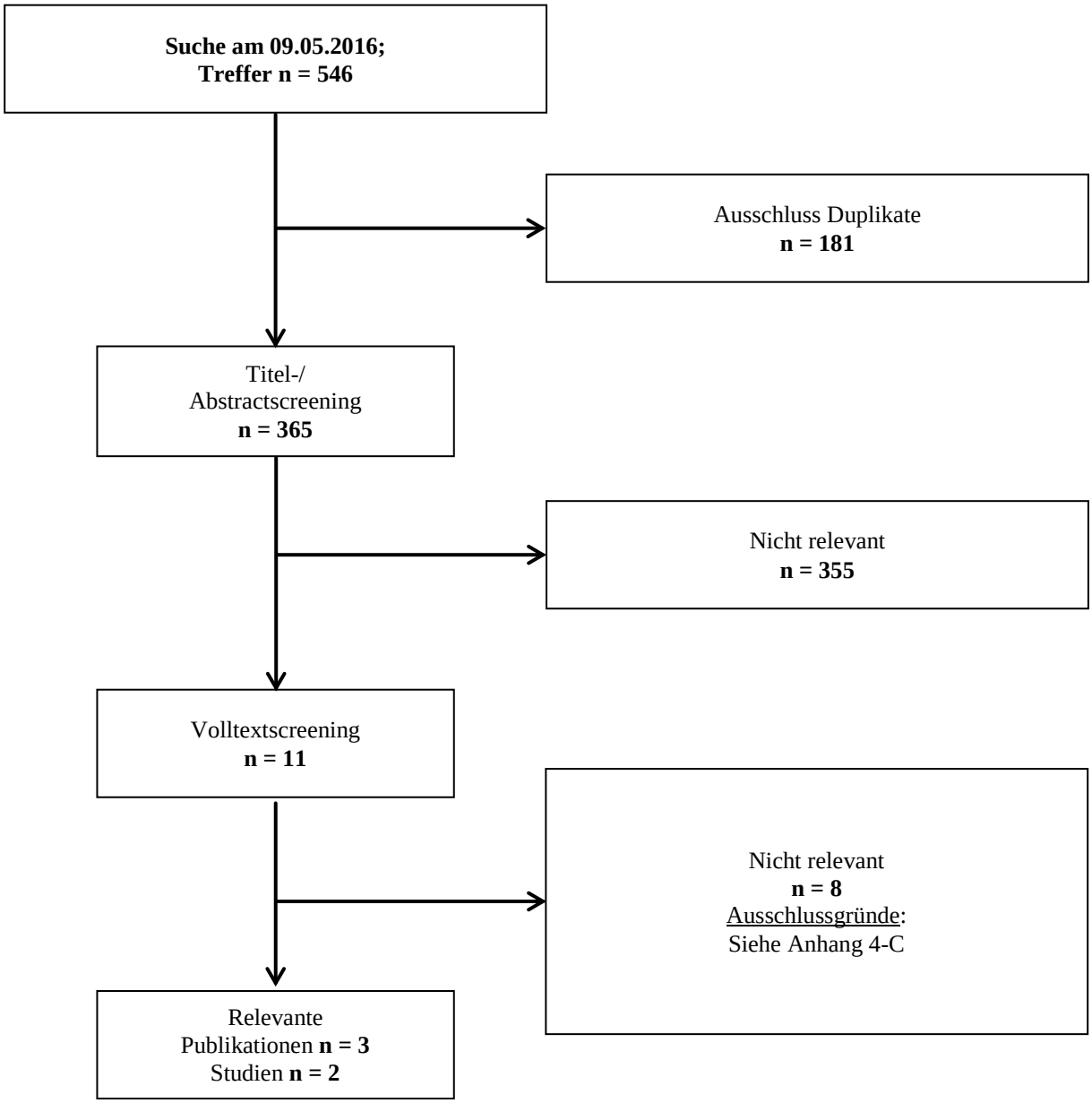


Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche für Population 2.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) 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 4-118: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharma-zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)**
CLL11	clinicaltrials.gov: Stage 1a:NCT01010061 [61] Stage 1b: NCT01998880 [62] Stage 2: NCT02053610 [63] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR 2009-012476-28 [64]	nein	ja	laufend
COMPLE-MENT 1 (OMB 110911)	clinicaltrials.gov: NCT00748189 [65] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2008-004932-19 [66]	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-118 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 03.05.2016

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für Indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.2) 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-119: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewert-enden Arznei-mittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publi-kation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zu-treffend	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, Zulassungsstudie						
PCYC-1115-CA	ja	ja	nein	ja [43]	ja clinicaltrials.gov: NCT01722487 [50] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-003967-23 [51] ICTRP: EudraCTR2012-003967-23 [52] PharmNet-Bund: EudraCTR2012-003967-23 [53]	ja [57, 67]
PCYC-1116-CA	nein	ja	nein	nein	ja clinicaltrials.gov: NCT01724346 [54] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-003968-44 [55] ICTRP: EudraCTR2012-003968-44 [56]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewert-enden Arznei-mittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publi-kation (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CLL11	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov: Stage 1a: NCT01010061 [61] Stage 1b: NCT01998880 [62] Stage 2: NCT02053610 [63] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR 2009-012476-28 [64] ICTRP: EUCTR2009-012476-28-DE [68]	ja [46, 69]
COMPLEMENT 1	nein	nein	ja	ja [70]	ja clinicaltrials.gov: NCT00748189 [65] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2008-004932-19 [64] ICTRP: NCT00748189 [71]	ja [47]

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-120: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PCYC-1115-CA	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, Phase III	Erwachsene (≥ 65 Jahre) mit CLL/SLL, die keine Vortherapie erhalten haben; ECOG PS 0-2. Studienteilnehmer zwischen 65 und 70 Jahren müssen mind. eine der folgenden Ko-morbiditäten aufweisen, die eine Erstlinienbe-handlung mit FCR ausschließen: • Kreatinin-*Clearance* < 70 mL/min • Thrombozyten-Anzahl < 100.000 µL oder Hämoglobin < 10 g/dL • klinisch ersichtliche Autoimmun-Zytopenie • ECOG PS von 1 oder 2.	Ibrutinib (n = 136) Chlorambucil (n = 133)	*Screening*-Phase, Behandlungsphase, *Follow-up*-Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten)	88 Studienzentren: USA (16), EU (42), 30 Zentren in sechs anderen Ländern (u. a. China, Kanada, Australien) 03/2013-05/2015 *Cut off* der erhobenen Daten: 28.05.2015 Weiterer Datenschnitt: 29.02.2016	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (IRC) Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Hämatologische Verbesserung, FACIT-Fatigue, Nebenwirkungen Explorative Endpunkte: Krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PCYC-1116-CA	offen, Phase III	Erwachsene (≥ 65 Jahre) mit CLL/SLL, die zuvor Teilnehmer der Studie PCYC-1115-CA waren	Ibrutinib (n = 136) Chlorambucil (n = 133)[a]	PCYC-1115-CA Long-Term-Follow-up Studie ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten)	Studienbeginn: Januar 2013 Geschätztes Studienende: Februar 2018 *Cut off* der erhobenen Daten für long-term Follow-up von PCYC-1115-CA: 29.02.2016	Progressionsfreies Überleben (INV), Gesamtüberleben, Gesamtansprechen (INV), Nebenwirkungen
CLL11	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit CLL, die keine Vortherapie erhalten haben; CD20 und B-CLL, CIRS > 6 und/oder Kreatinin-*Clearance* < 70 mL/min	Obinutuzumab + Chlorambucil (n = 333) Chlorambucil (n = 118) Rituximab + Chlorambucil (n = 330)	*Screening*-Phase, Behandlungsphase, *Follow-up*-Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten), geschätztes Studiendende 07/2020	189 Studienzentren in 26 Ländern: USA, Argentinien, Australien, Österreich, Brasilien, Bulgarien, Kanada, Kroatien, Tschechische Republik, Dänemark, Ägypten, Estland, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Italien, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Schweiz, Thailand, UK Studienbeginn: Dezember 2009 Geschätztes Studien-	Primäre Endpunkte: progressionsfreies Überleben (Prüfarzt erhoben) Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (IRC erhoben), Gesamtansprechen, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL 16, Nebenwirkungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					ende: Juli 2020 *Cut off* der erhobenen Daten für primäre *Outcome* Messungen: Mai 2013 [69] Weiterer Datenschnitt: April 2014 [46]	
COM-PLEMENT 1	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit CLL, die keine Vortherapie erhalten haben und ungeeignet für eine Therapie mit FCR sind, ECOG PS 0-2	Ofatmumab + Chlorambucil (n = 221) Chlorambucil (n = 226)	*Screening*-Phase, Behandlungsphase, *Follow-up*-Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten), geschätztes Studienende 06/2020	109 Studienzentren in 16 Ländern: Belgien (5), Brasilien (3), Kanada (1), Tschechische Republik (3), Deutschland (11), Griechenland (3), Indien (6), Irland (6), Italien (12), Niederlande (2), Polen (6), Russland (5), Spanien (6), Schweden (3), UK (19), USA (18) Studienbeginn: Dezember 2008 Geschätztes Studienende: Juni 2020	Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, EORTC-QLQ-C30, EQ-5D, EORTC-QLQ-CLL16, Nebenwirkungen

a: Die Randomisierung erfolgte im Rahmen der Vorgängerstudie PCYC-1115-CA.
CD: *Cluster of Differentiation*; CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*, ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; IRC: *Independent*

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Review Committee; FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab; MRD: *Minimal Residual Disease*; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Behandlungsarm A**	**Behandlungsarm B**	**Behandlungsarm C**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PCYC-1115-CA	Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd (3 Kapseln à 140 mg)	Chlorambucil (p. o.): Tag 1 und 15 eines 28 Tage-Zyklus. Fortführung der Behandlung für mind. 3 und max. 12 Zyklen • Zyklus 1: 0,5 mg/kg • Zyklus 2: bei guter Verträg lichkeit kann an Tag eins eines jeden Zyklus die Dosis um 0,1 mg/kg erhöht werden bis auf ein Maximum von 0,8 mg/kg	Nicht zutreffend	<u>*Screening*-Phase</u>: ≤ 28 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase <u>*Follow-up*-Phase</u>: • nach Behandlung: Zeitraum von Therapie-ende bis Krankheits-progression • nach Krankheits-progression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, *Lost to Follow-up*, Widerruf der Ein-willigung oder Studien-ende • nach IRC-bestätigter Krankheitsprogression Transfer in Studie PCYC-1116-CA
PCYC-1116-CA	Post-Chlorambucil-Therapie *Follow-up* aus der PCYC-1115-CA-Studie oder *Cross-over* der Studienteilnehmer aus Arm B der Studie PCYC-1115-CA, aufgrund von Krankheits-progression.	Weiterführung der Therapie nach Beendigung der Studie PCYC-1115-CA oder *Cross-over* von Teilnehmern aus Arm A, aufgrund von Krankheits-progression.	Nicht zutreffend	<u>Behandlungsphase</u>: Einschluss in die Studie aufgrund von IRC-bestätigter Krankheitsprogression in Vorgängerstudie PCYC-1115-CA oder Weiterführung der Erstlinientherapie nache Ende der Vorgängerstudie .<u>*Follow-up*-Phase</u>: • nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression, • nach Krankheits-progression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, *Lost to Follow-up*, Widerruf der Einwilligung oder Studienende

Studie	**Behandlungsarm A**	**Behandlungsarm B**	**Behandlungsarm C**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CLL11	Obinutuzumab + Chlorambucil Obinutuzumab (i. v.) : Tag 1, 8 und 15 des ersten 28-Tage-Zyklus, Tag 1 der Zyklen 2-6 • Zyklus 1 : Tag 1 100 mg, Tag 2 900 mg ; Tag 8 und 15 jeweils 1000 mg • Zyklus 2-6 : Tag 1 1000 mg Chlorambucil (p. o.) : insgesamt 6 Zyklen. Jeweils 0,5 mg/kg • Zyklus 2-6 : Tag 1 und 15	Chlorambucil (p .o.) : insgesamt 6 Zyklen. Jeweils 0,5 mg/kg an Tag 1 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus	Rituximab + Chlorambucil Rituximab (i. v.) : insgesamt 6 Zyklen. • Zyklus 1 : Tag 1 375 mg/m^2 Körper-oberfläche • Zyklus 2-6 : Tag 1 500 mg/m^2 Körper-oberfläche Chlorambucil (p. o.) : insgesamt 6 Zyklen. Jeweils 0,5 mg/kg an Tag 1 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus • Zyklus 2-6 : Tag 1 und 15	*Screening*-Phase, Begleitbehandlung : Prophylaxe für Infusions-bedingte Reaktionen und Tumorlyse-Syndrom beinhaltete Flüssigkeits-aufnahme und Prämedikation mit Allopurinol, Paracetamol (Acetaminophen), Antihistaminen und Glukokortikoiden, *Follow-up* Phase: • nach Behandlung: Zeitpunkt von Therapie-ende bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer weiteren CLL-Therapie, anschließend Nachbeobachtung auf Überleben bis max. acht Jahre nach Einschluss des letzten Patienten
COM-PLEMENT 1	Ofatumu-mab + Chlor-ambucil Tag 1 und 8 des ersten 28-Tage-Zyklus, Tag 1 der Zyklen 2-max. 12 Ofatumumab (i. v.): 3-12 Zyklen • Zyklus 1: Tag 1 300 mg und Tag 8 1000 mg • Zyklus > 1: Tag 1 1000 mg pro Zyklus Chlorambucil: s. Arm B	Chlorambucil (p. o.): 3-12 Zyklen 10 mg/m^2 an den Tagen 1-7 jedes 28-Tage-Zyklus; mind. 3 Zyklen bis zum besten Ansprechen oder max. 12 Zyklen	Nicht zutreffend	*Screening*-Phase: ≤ 14 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase *Follow-up* Phase: • nach Behandlung: Zeitpunkt von Therapie-ende bis zum Tod oder fünf Jahre nach Behandlungsende • nach Krankheits-progression: während der Behandlungsphase
i. v.: intravenös; p. o.: *Per os* (oral); qd: *Quaque die* (jeden Tag); Wo.: Woche				

Tabelle 4-122: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	**n**	**Alter (Jahre) Median (Spanne)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
PCYC-1115-CA Chlor-ambucil	133	72,0 (65-90)	52/81 (39,1/60,9)	asiatisch: 4 (3,0)	Median: 31	CLL: 126 (94,7)	Rai: 0: 2 (1,5) I: 28 (21,1)	0: 54 (40,6)	< 5 cm: 90 (67,7)	del11q 22.3 (ATM): ja: 25 (18,8)	ANC ≤ 1,5 x 10^9/L: 7 (5,3)	4,5 (0-11)
				schwarz/ afroameri-kanisch: 3 (2,3)	Spanne: 1-294	SLL: 7 (5,3)	II: 41 (30,8) III: 29 (21,8) IV: 33 (24,8)	1: 67 (50,4)	≥ 5 cm: 40 (30,1)	nein: 96 (72,2)	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 55 (41,4)	
				weiß: 125 (94,0)			Binet: A: 24 (18) B: 61 (45,9)	2: 12 (9,0)	fehlend: 3 (2,3)	nicht berichtet: 12 (9,0)	Thrombo-zytenzahl ≤ 100 x 10^9/L: 28 (21,1)	
				Hawaiianer oder andere pazifische Inseln: 1 (0,8)			C: 48 (36,1)				Mind. eins der o. g. Zytopenie-Merkmale: 73 (54,9)	
				keine Antwort: 0 (0)								

Studie Gruppe	**n**	**Alter (Jahre) Median (Spanne)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
	136	73,0 (65-89)	48/88 (35,3/64,7)	asiatisch: 9 (6,6)	Median: 30,5	CLL: 123 (90,4)	Rai: 0: 3 (2,2) I: 32 (23,5) II: 41 (30,1)	0: 60 (44,1)	< 5 cm: 80 (58,8)	del11q 22.3 (ATM): ja: 29 (21,3)	ANC ≤ 1,5 x 10^9/L: 10 (7,4)	5,0 (0-14)
				schwarz/ afroameri-kanisch: 5 (3,7)	Spanne: 1-241	SLL: 13 (9,6)	III: 28 (20,6) IV: 32 (23,5)	1: 65 (47,8)	≥ 5 cm: 54 (39,7)	nein: 101 (74,3)	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 51 (37,5)	
PCYC-1115-CA Ibrutinib				weiß: 120 (88,2)			Binet: A: 26 (19,1) B: 55 (40,4)	2: 11 (8,1)	fehlend: 2 (1,5)	nicht berichtet: 6 (4,4)	Thrombo-zytenzahl ≤ 100 x 10^9/L: 35 (25,7)	
				Hawaiianer oder andere pazifische Inseln: 0 (0)			C: 55 (40,4)				Mind. eins der o. g. Zytopenie-Merkmale: 72 (52,9)	
				keine Antwort: 2 (1,5)								

Studie **Gruppe**	**n**	**Alter (Jahre)** **Median (Spanne)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Ethnizität** **n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
CLL11 Chlor-ambucil	118	72 (43-87)	43/75 (36/64)	k. A.	k. A.	k. A.	Rai: k. A. Binet: A: 24 (20) B: 50 (42) C: 44 (37)	Median: 1	k. A.	del17p: 10 (10) del11q: 14 (15) 12+: 16 (17) del13q: 32 (33) andere: 9 (9) keine: 15 (16)	k. A.	8,0 (0-18)
CLL11 Rituxi-mab + Chlor-ambucil	330	73 (40-90)	126/204 (38/62)	k. A.	k. A.	k. A.	Rai: k. A. Binet: A: 74 (22) B: 135 (41) C: 121 (37)	Median: 1	k. A.	del17p: 20 (7) del11q: 50 (17) 12+: 47 (16) del13q: 85 (30) andere: 22 (8) keine: 63 (22)	k. A.	8,0 (0-18)

Studie **Gruppe**	**n**	**Alter (Jahre)** **Median (Spanne)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Ethnizität** **n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose** **n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening*** **n (%)**	**ECOG PS** **n (%)**	**Tumor-Masse[a]** **n (%)**	**Chromo-somen-anomalie** **n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline*** **n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline*** **Median (Spanne)**
CLL11 Obinu-tuzumab + Chlor-ambucil	333	74 (39-89)	130/203 (39/61)	k. A.	k. A.	k. A.	Rai: k. A. Binet: A: 74 (22) B: 142 (43) C: 117 (35)	Median: 1	k. A.	del17p: 22 (7) del11q: 47 (16) 12+: 46 (16) del13q: 85 (29) andere: 21 (7) keine: 74 (25)	k. A.	8,0 (1-20)

Studie **Gruppe**	**n**	**Alter (Jahre)** **Median (Spanne)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
COM-PLE-MENT 1 Chlor-ambucil	226	70 (36-91)	86/140 (38/62)	weiß: 201 (89)	Median: 14,7	k. A.	Rai: 0: 21 (9)	0-1: 205 (91)	k. A.	del17p: 17 (8)	k. A.	8 (4-19)
				nicht hispanisch/ Latino: 218 (96)	Spanne: 0-237		I,II: 116 (51) III,IV: 89 (39)	2: 19 (8)		del11q: 24 (11)		
				hispanisch/ Latino: 8 (4)			Binet: A: 70 (31)	3-5: 0		12+: 34 (16)		
				asiatisch: 22 (10)			B: 87 (38)			del13q: 105 (49)		
				afroameri-kanisch/ afrika-nisch: 2 (< 1)			C: 69 (31)			del6q: 4 (2)		
				ameri-kanische Inder: 1 (< 1)						keine: 64 (100)		

Studie Gruppe	**n**	**Alter (Jahre) Median (Spanne)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histolo-gie bei Diagnose n (%)**	**Krank-heits-stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromo-somen-anomalie n (%)[a]**	**Zytopenie zur *Baseline* n (%)**	**CIRS *Score* zur *Baseline* Median (Spanne)**
COM-PLE-MENT 1 Ofa-tumumab + Chlor-ambucil	221	69 (35-92	79/142 (36/64)	weiß: 196 (89)	Median: 14,3	k. A.	Rai: 0: 16 (7)	0-1: 204 (92)	k. A.	del17p: 10 (5)	k. A.	9 (4-21)
				nicht hispanisch Latino: 211 (95)	Spanne: 0-223		I, II: 113 (51)	2: 17 (8)		del11q: 40 (19)		
							III, IV: 92 (42)					
				hispanisch/ Latino: 10 (5)			Binet: A: 77 (35)	3-5: 0		12+: 35 (17)		
				asiatisch: 21 (10)			B: 74 (33)			del13q: 122 (58)		
				afro-amerika-nisch/ afrika-nisch: 4 (< 1)			C: 70 (32)			del6q: 2 (< 1)		
				ameri-kanische Inder: 0 (0)						keine: 41 (100)		

a: Für Studie COMPLEMENT 1: Teilweise Mehrfachzählung bei Vorhandensein von mehreren Chromosomenanomalien pro Studienteilnehmer [70]

ANC: *Absolute Neutrophil Count* (Anzahl neutrophiler Granulozyten); ATM: *Ataxia telangiectasia mutated*-Gen; CIRS Score:*Cumulative Illness Rating Scale*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe

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.

Studie PCYC-1115-CA

Studiendesign: Bei der Studie PCYC-1115-CA handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib mit einer Chlorambucil-Monotherapie verglichen wurde. Es waren weder Studienteilnehmer noch die Prüfärzte verblindet. Ein unabhängiges *Review-Committee* (IRC) leitete die Erhebung für Progression und Ansprechen zentral und war bezüglich der Studienbehandlung und der Daten zu der Anzahl der absoluten neutrophilen Granulozyten verblindet. Das Randomisierungsschema wurde in das *Interactive Response Technology* (IRT)/*Interactive Web Response* (IWRS)-System implementiert. Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme erfolgte in einem 1:1 Verhältnis innerhalb eines jeden Randomisierungsstratums und wurde nach ECOG *Performance Status* (0-1 vs. 2) und Rai-Stadium (Stadium ≤ II vs. Stadium III-IV) laut IWRS-Angaben stratifiziert. Die beiden Therapiearme waren bezüglich der *Baseline*-Charakteristika im Allgemeinen gut ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag. Es wurden insgesamt 269 Studienteilnehmer randomisiert, wovon 136 Teilnehmer im Ibrutinib-Arm und 133 Teilnehmer im Chlorambucil-Arm waren.

Studienpopulation: Es wurden erwachsene Studienteilnehmer über 65 Jahre mit einer unbehandelten CLL oder SLL eingeschlossen. Studienteilnehmer zwischen 65 und 70 Jahren mussten mindestens eine der folgenden Komorbiditäten aufweisen, aufgrund dessen eine Erstlinien-Chemo-Immuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ausgeschlossen worden ist:

- Kreatinin-*Clearance* < 70 ml/min
- Thrombozyten Anzahl < 100.000 µL oder Hämoglobin < 10 g/dL
- klinisch ersichtliche Autoimmun-Zytopenie (autoimmune hämolytische Anämie oder immune Thrombozytopenie)
- *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance* Status von 1 oder 2.

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

Vergleichstherapie: Chlorambucil wurde oral an Tag eins und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Im ersten Zyklus wurde mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht gestartet. Bei einer guten Verträglichkeit konnte die Dosis ab Zyklus zwei an Tag eins sukzessive um 0,1 mg/kg bis auf maximal 0,8 mg/kg für jeden Zyklus gesteigert werden. Die gesamte Dosis Chlorambucil konnte zu einem einzigen Zeitpunkt eingenommen werden oder die Tabletten konnten in zwei oder drei Teile geteilt werden und über einen Zeitraum von acht Stunden innerhalb eines Tages eingenommen werden. Die Behandlung konnte bis zu 12 Zyklen fortgeführt werden, sofern keine Progression oder inakzeptable Toxizität eintrat.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt. Chlorambucil wurde bis zu einem Maximum von 12 Zyklen verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftrat.

Als Voraussetzung zum Abschluss der Studie mussten sämtliche Studienteilnehmer die Möglichkeit haben, mindestens zwölf Monate mit der Studienmedikation therapiert zu werden und/oder unter *Follow-up*-Beobachtung zu stehen. Die Datenbank wurde geschlossen, nachdem entweder mindestens 81 Fälle von IRC-bestätigter Krankheitsprogression oder Tod aufgetreten waren oder ein Zeitraum von 15 Monaten seit der Randomisierung des letzten Studienteilnehmers vergangen war.

Nach Abschluss der Studie PCYC-1115-CA hatten die Studienteilnehmer die Möglichkeit, in die Studie PCYC-1116-CA eingeschlossen zu werden. In dieser Studie hatten Teilnehmer des Chlorambucil-Studienarms (PCYC-1115-CA) nach Krankheitsprogression die Möglichkeit, eine Zweitlinientherapie mit Ibrutinib oder eine andere antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes zu erhalten oder keine weitere Therapie in Anspruch zu nehmen. Teilnehmer des Studienarms B (PCYC-1115-CA) hatten die Möglichkeit, Ibrutinib weiter zu erhalten, falls keine Krankheitsprogression im Verlauf der Studie PCYC-1115-CA eingetreten war. Im Falle einer IRC-bestätigten Krankheitsprogression konnten Teilnehmer des Studienarms B eine Zweitlinientherapie mit Chlorambucil oder eine andere antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes oder keine weitere Therapie erhalten.

Die Studienteilnehmer wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war *(Lost to Follow-up* oder Widerruf des *Informed Consent*).

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten der Studie PCYC-1115-CA, die bis zum 28.05.2015 erhoben wurden. Für diesen präspezifierten Auswertungszeitpunkt betrug die mediane Nachbeochachtungszeit 18,4 Monate. Ein weiterer Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde nach Anforderung durch die amerikanische Food- and Drug (FDA) Behörde am 29.02.2016 vorgenommen. Die mediane *Follow-up* Phase lag hier bei 28 Monaten. Eine Übersicht über die medianen Behandlungs- und Beobachtungszeiten, sowie zum *Cross-over* in den Studien PCYC-1115/1116-CA sind in Tabelle 4-19 bis Tabelle 4-21 dargestellt.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen (durch das IRC erhoben), die Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie die hämatologische Verbesserung. Die Lebensqualität wurde bei den sekundären Endpunkten mittels des FACIT-Fatigue Fragebogens erhoben. Bei den explorativen Endpunkten dienten die Fragebögen EORTC QLQ-30 und EQ-5D-5L der Erhebung der Veränderung der Lebensqualität. Ein weiterer explorativer Endpunkt war die Erhebung krankheitsbezogener Symptome.

Studie PCYC-1116-CA

Studiendesign: Bei der Studie PCYC-1116-CA handelt es sich um eine Erweiterungsstudie der Studie PCYC-1115-CA. Die Studie PCYC-1116-CA wurde ebenfalls multizentrisch und im offenen Design durchgeführt, bei der weder Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte verblindet waren. Studienteilnehmer der Studie PCYC-1115-CA konnten bei IRC-erhobener Krankheitsprogression oder Beendigung der Studie PCYC-1115-CA in die Studie PCYC-1116-CA eingeschlossen werden. Nach Krankheitsprogression wurden die Studienteilnehmer nach Ermessen des Prüfarztes behandelt. Die Therapie konnte entweder aus einer Zweitlinien-Ibrutinib-Therapie für Teilnehmer aus dem Chlorambucil-Arm der Studie PCYC-1115-CA, einer Zweitlinien-Chlorambucil-Therapie für Teilnehmer aus dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA, oder einer anderen antineoplastischen Therapie bestehen.

Es wurden insgesamt 133 Studienteilnehmer in den Chlorambucil-Arm der Studie PCYC-1115-CA randomisiert, von denen 33 Teilnehmer zum ersten (präspezifizierten) und 54 Teilnehmer zum zweiten Datenschnitt in den Ibrutinib-Arm wechselten (mediane *Follow-up*-Zeit: 18 und 28 Monate), und somit in die Studie PCYC-1116-CA eingeschlossen wurden.

Die Studie diente der Erhebung von Langzeit-Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib bei älteren, unbehandelten CLL-Patienten, weshalb die Analyse der Daten auf Basis der ITT-Population der Studie PCYC-1115-CA erfolgte.

Studienpopulation: Die Studie PCYC-1116-CA ist eine Erweiterungsstudie der Studie PCYC-1115-CA. Die Eigenschaften der Studienpopulation ist demnach aus der oben beschrieben PCYC-1115-CA-Studie zu entnehmen.

Intervention: Die Intervention der Erweiterungsstudie PCYC-1116-CA erfolgte in Abhängigkeit von der Randomisierung der Teilnehmer in die Studie PCYC-1115-CA und dem Progressionsstatus des jeweiligen Teilnehmers zum Zeitpunkt des Studienwechsels. Die Zweitlinientherapie erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes.

Tabelle 4-123: Studienarme der Studie PCYC-1116-CA

Status zum Zeitpunkt des Wechsels aus PCYC-1115-CA		**Nach Wechsel in Erweiterungsstudie PCYC-1116-CA**
Studienarm A oder B • IRC-bestätigte Progression	→	• Keine Therapie • Zweitlinientherapie mit Ibrutinib (nur Arm A) • Zweitlinientherapie ohne Ibrutinib
Studienarm A (Chlorambucil) • Vollendung von 12 Zyklen der Therapie mit Chlorambucil ohne Progression • Nicht progressions-bedingter Therapieabbruch ohne Progression zum Zeitpunkt des Studienendes	→	• Keine Therapie • Zweitlinientherapie mit Ibrutinib • Zweitlinientherapie ohne Ibrutinib
Studienarm B (Ibrutinib) • Andauernde Therapie mit Ibrutinib ohne Progression zum Zeitpunkt des Studienendes • Nicht progressions-bedingter Therapieabbruch ohne Progression zum Zeitpunkt des Studienendes	→	• Keine Therapie • Zweitlinientherapie ohne Ibrutinib • Weiterführende Therapie mit Ibrutinib

Dauer der Studie: Die geplante Studiendauer beträgt fünf Jahre von der Randomisierung des ersten Teilnehmers in der Vorgängerstudie PCYC-1115-CA an. Studienbeginn war im Januar 2013.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten der Studie PCYC-1116-CA, die bis zum 29.02.2016 erhoben wurden.

Endpunkte: Die Endpunkte der Studie PCYC-1116-CA waren *Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen* und *Nebenwirkungen.* Des Weiteren sollte die Weiterbehandlung der Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden und bei Studienende der PCYC-1115-CA keine Krankheitsprogression erfuhren, ermöglicht werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren der USA, EU und u. a. Kanada, China und Australien durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Studie CLL11

Studiendesign: Bei der Studie CLL11 handelt es sich um eine offene, multizentrische Studie, bei der weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte verblindet waren. In der Studie wurden drei parallele Behandlungsarme gegenübergestellt: eine Kombinationstherapie mit Obinutzumab-Chlorambucil, eine Kombinationstherapie mit Rituximab-Chlorambucil sowie eine Monotherapie mit Chlorambucil.

Die Randomisierung in die Behandlungsarme erfolgte in einem Verhältnis von 2:2:1 (Obinutzumab und Chlorambucil : Rituximab und Chlorambucil : Chlorambucil) und wurde sowohl nach Region als auch nach Binet-Stadium stratifiziert. Die Therapiearme waren bezüglich der *Baseline*-Charakteristika im Allgemeinen gut ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag. Es wurden insgesamt 781 Studienteilnehmer randomisiert, wovon sich 333 Teilnehmer im Obinutuzumab plus Chlorambucil-Arm, 330 im Rituximab plus Chlorambucil-Arm und 118 im Chlorambucil-Arm befanden.

Die Erhebung der Progression als sekundärer Endpunkt leitete ein verblindetes unabhängiges *Review-Committee* (IRC).

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Studienteilnehmer über 18 Jahre mit unbehandelter CD20-postitiver CLL (gemäß nach IWCLL) in die Studie eingeschlossen, die einen CIRS-Score über sechs oder eine geschätzte Kreatinin-*Clearance* von 30-69 mL/min aufwiesen, die für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet waren.

Intervention: Die Obinutuzumab-Behandlung wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten als intravenöse Infusion appliziert. Die Dosis im ersten Monat betrug insgesamt 3000 mg aufgeteilt auf vier Behandlungstage (Tag 1, 2, 8 und 15). Die Initialdosis wurde auf zwei Tage verteilt. An Tag eins wurden 100 mg und an Tag zwei 900 mg gegeben, während an allen anderen Behandlungstagen (Tag 8 und 15) jeweils die Gesamtdosis von 1000 mg verabreicht wurde. Ab dem zweiten Monat wurde die Dosis auf 1000 mg pro Monat reduziert, welche zu Beginn des Monats (Tag 1) appliziert wurde. Vom zweiten bis sechsten Monat erfolgte in Kombination mit Obinutuzumab eine Behandlung mit Chlorambucil. Insgesamt 12 Dosen Chlorambucil wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten mit einer Einzeldosis von 0,5 mg/kg zweimal pro Monat (Tag 1 und 15) oral appliziert.

Vergleichstherapie: Rituximab-Chlorambucil: Während der Behandlungsphase wurde Rituximab als intravenöse Infusion in sechs Dosen über sechs Monate verabreicht. Rituximab wurde am ersten Tag des Zyklus appliziert. Im ersten Zyklus wurde einmalig 375 mg/m^2 Rituximab gegeben und ab dem zweiten Zyklus 500 mg/m^2. Über einen Zeitraum von sechs Monaten wurden insgesamt 12 Dosen Chlorambucil in Kombination mit Rituximab mit einer Einzeldosis von 0,5 mg/kg zweimal pro Monat (Tag 1 und 15) oral appliziert.

Chlorambucil-Monotherapie: Chlorambucil wurde auf die gleiche Weise verabreicht wie in der Kombination mit Rituximab. Teilnehmer mit einer Krankheitsprogression unter einer Monotherapie mit Chlorambucil oder innerhalb von sechs Monaten der *Follow-up*-Phase, konnten in den Obinutuzumab-Chlorambucil-Arm wechseln.

Dauer der Studie: Die Studienteilnehmer erhielten maximal sechs Monate eine Behandlung mit der Interventions- oder Vergleichstherapie und wurden dann bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Beginn einer weiteren CLL-Therapie nachbeobachtet. Anschließend folgte ein Langzeit-*Follow-up* bei dem das Gesamtüberleben bis max. acht Jahre nach Einschluss des letzten Studienteilnehmers weiter erfasst wurde.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum Mai 2013 (10-37 Monate *Follow-up*) und bis zum April 2014 (21-48 Monate *Follow-up*) erhoben wurden. Voraussichtliches Ende der Studie ist Juli 2020.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie CLL11 war das Prüfarzt-erhobene progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das IRC-erhobene progressionsfreie Überleben, Gesamtüberleben, Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien, Nebenwirkungen, Ereignisfreies Überleben, Zeit bis zur neuen Behandlung und die Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16.

Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden im Dossier des Herstellers zu Obinutuzumab nicht gemacht [72]. Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung an, dass die Studie an 201 Zentren in 26 Ländern durchgeführt wurde. „Zur Vergleichbarkeit der Zentren sowie der Studienergebnisse aus den teilnehmenden Zentren waren keine Analysen geplant und entsprechende Daten liegen nicht vor. Obwohl eine Randomisierung stratifiziert nach fünf geographischen Regionen durchgeführt wurde, war diese Stratifizierung bei den Analysen nicht berücksichtigt“ [73].

Subgruppenanalysen werden im Dossier des Herstellers nicht gezeigt, in der Publikation von Goede et al. [69] wird jedoch berichtet, dass sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eine bestimmte Subgruppe nachweisen lassen. Es kann daher angenommen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Unterschiede zwischen PCYC-1115-CA und CLL11

Bei den Einschlusskriterien, den Patientencharakteristika sowie der Dosierung der Studienmedikation lassen sich zwischen den Studien PCYC-1115-CA und CLL11 Unterschiede erkennen. Beide Studien untersuchten erwachsene Patienten mit CLL, die zuvor noch keine antineoplastische Therapie erhalten hatten, aber aufgrund von spezifischen Kriterien als ungeeignet für eine Behandlung mit Fludarabin eingestuft wurden. In der Studie PCYC-1115-CA wurden lediglich Teilnehmer über 65 Jahre mit CLL oder SLL eingeschlossen, die einen ECOG *Performance* Status von 0-2 aufwiesen und zudem Patienten unter 70 Jahre, die mindestens eine Komorbidität aufweisen mussten, die eine Erstlinienbehandlung mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ausschließt. Im Gegensatz dazu wurden in die Studie CLL11 Erwachsene ab 18 Jahren mit CD20-positiver CLL, sowie einem CIRS *Score* von über sechs und/oder einer Kreatinin-*Clearance* von unter 70 mL/min eingeschlossen. Außerdem waren in der Studienpopulation der Studie CLL11 Teilnehmer mit 17p-Deletion enthalten, die von der Teilnahme der Studie PCYC-1115-CA ausgeschlossen waren.

Das mediane Alter und die mediane Kreatinin-*Clearance* waren in beiden Studienpopulationen vergleichbar. Allerdings lag der CIRS-Score der Population in der Studie CLL11 im Median in allen Therapie-Armen bei acht, während der mediane CIRS-Score in der Studie PCYC-1115-CA bei einem Wert von fünf lag.

In der Studie PCYC-1115-CA wurden auch Teilnehmer mit SLL eingeschlossen, wohingegen in der Studie CLL11 zur Histologie keine Angaben gemacht wurden.

Im Chlorambucil-Arm der Studie CLL11 wurde Chlorambucil kontinuierlich mit 0,5 mg/kg verabreicht. Eine stufenweise Erhöhung der Dosis war nicht vorgesehen. Die mediane kumulative Dosis betrug in der Studie CLL11 381 mg und war somit geringer, als in der Studie PCYC-1115-CA (600 mg). Außerdem zeigen sich auch Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauer mit Chlorambucil zwischen den Studien. In der PCYC-1115-CA war die maximale Behandlungsdauer mit zwölf Zyklen doppelt so lang wie in der Studie CLL11, in der maximal sechs Zyklen appliziert wurden.

Diese Unterschiede in der Dosierung des Brückenkomparators müssen bei der Interpretation der Ergebnisse des indirekten Vergleichs berücksichtigt werden. Die geringere Dosierung und Behandlungsdauer von Chlorambucil in der CLL11 Studie können dabei die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu Ungunsten von Ibrutinib verzerren.

Studie COMPLEMENT 1

Studiendesign Bei der Studie COMPLEMENT 1 handelt es sich um eine offene, multizentrische Studie, bei der weder Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte verblindet waren. Im Rahmen der Studie sollte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Ofatumumab mit Chlorambucil im Vergleich zu einer Chlorambucil-Monotherapie geprüft werden.

Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme erfolgte in einem 1:1 Verhältnis und wurde nach Alter, Binet-Stadium und ECOG *Performance* Status stratifiziert. Das Randomisierungsschema wurde in das *Registration and Medication Ordering System* (RAMOS, GSK's *Interactive Voice Response System* (IVRS)) implementiert. Die beiden Arme waren hinsichtlich der *Baseline*-Charakteristika im Allgemeinen gut ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag. Es wurden insgesamt 447 Studienteilnehmer randomisiert, wovon 221 Teilnehmer im Ofatumumab + Chlorambucil-Arm und 226 Teilnehmer im Chlorambucil-Arm waren.

Mitglieder des *Independent Review Committee* (IRC) leiteten die Erhebung für die Endpunkte *Progressionsfreies Überleben* und *Gesamtansprechen* zentral und waren bezüglich der Studienbehandlung verblindet.

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Studienteilnehmer über 18 Jahre mit einer unbehandelten CLL eingeschlossen, die für eine Erstlinien-Chemo-Immuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht geeignet sind. Als Kriterien für die Nicht-Eignung für eine Fludarabin-Therapie wurden „fortgeschrittenes Alter", „Vorhandensein von Komorbiditäten" und „anderer Grund" genannt. Die Nicht-Eignung für eine Fludarabin-Therapie war hierbei vom Prüfarzt patientenindividuell einzuschätzen und der Grund zu dokumentieren [70].

Intervention: Die Kombinationstherapie bestehend aus Ofatumumab + Chlorambucil wurde für mindestens drei bis maximal zwölf Behandlungszyklen verabreicht, wobei ein Zyklus 28 Tage betrug. Die Behandlung wurde drei Zyklen nach Erreichen des maximalen Ansprechens eingestellt. Ofatumumab wurde intravenös an Tag eins und Tag acht des ersten Zyklus verabreicht, wobei an Tag eins 300 mg und an Tag acht 1000 mg Ofatumumab gegeben wurden. Ab dem zweiten Zyklus bis Behandlungsende wurden 1000 mg an Tag eins eines Zyklus verabreicht. Die Chlorambucil-Einnahme erfolgte oral in Form von 2 mg-Tabletten. Die Behandlungsdosis betrug 10 mg/m^2 und wurde an Tag eins bis sieben pro Zyklus eingenommen.

Vergleichstherapie: Chlorambucil als Monotherapie wurde auf die gleiche Weise verabreicht wie in Kombination mit Ofatumumab.

Dauer der Studie: Die Studienteilnehmer erhielten maximal zwölf Monate eine Behandlung mit der Interventions- oder Vergleichstherapie und wurden dann bis zum Verlassen der Studie oder bis zum Studienende für maximal fünf Jahre weiter beobachtet.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum März 2013 erhoben wurden. Voraussichtliches Ende der Studie ist Juni 2020.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie COMPLEMENT 1 war das IRC erhobene p*rogressionsfreie Überleben* nach IWCLL *updated National Cancer Institute-sponsored Working Group* (NCI-WG)-Kriterien. Sekundäre Endpunkte waren das IRC-erhobene *Gesamtansprechen*, das Prüfarzt-erhobene *Gesamtüberleben*, *Nebenwirkungen*, *Zeit bis zur neuen Behandlung* und die *Lebensqualität* anhand des EORTC QLQ-C30-, EQ-5D-5L- und EORTC QLQ-CLL16-Fragebogens.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in Europa (Belgien, UK, Deutschland, Italien, Spanien, Griechenland, Schweden, Irland, Niederlande, Polen, Russland, Tschechische Republik), in Nordamerika (Vereinigte Staaten, Kanada) sowie in Brasilien und Indien durchgeführt. Der Großteil der Studienteilnehmer (80 %) stammte aus dem europäischen Raum.

In den nach Herkunft stratifizierten Subgruppenanalysen zeigte sich hinsichtlich des progressionfreien Überlebens, dass Studienteilnehmer, die aus Brasilien und Indien stammten, keinen Vorteil durch die Kombination von Ofatumumab mit Chlorambucil im Vergleich zur Chlorambucil Mono-Therapie hatten. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch bei Stratifizierung nach Ethnizität (weiß gegenüber nicht weiß) [70]. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen der Teilnehmer, die aus Brasilien und Indien stammten, sollte diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Da der Großteil der Studienteilnehmer jedoch aus Europa stammte, 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.

Unterschiede zwischen PCYC-1115-CA und COMPLEMENT 1

Zwischen den Einschlusskriterien und den Patientencharakteristika der Studien PCYC-1115-CA und COMPLEMENT 1 lassen sich Unterschiede erkennen. Während in der Studie PCYC-1115-CA lediglich Teilnehmer über 65 Jahre eingeschlossen wurden, die einen ECOG *Performance* Status von 0-2 aufwiesen und zudem Patienten unter 70 Jahre mindestens eine Komorbidität aufweisen mussten, die eine Erstlinienbehandlung mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ausschließt, schloss die Studie COMPLEMENT 1 Erwachsene ab 18 Jahre ein, die zwar ebenfalls nicht für eine Therapie mit FCR in Frage kamen, aber nicht anhand von Komorbiditäten eingeschlossen wurden.

Das mediane Alter der beiden Studienpopulationen (73 Jahre gegenüber 69 Jahre sowie der Anteil Teilnehmer mit einer Kreatinin-Clearance < 60 mL/min war ein beiden Studien vergleichbar. Der mediane CIRS-*Score* hingegen unterschied sich zwischen den Studien. Dieser betrug in der PCYC-1115-CA fünf, während die Population der Studie COMPLEMENT 1 ein Median von neun aufwies.

In der Studie PCYC-1115-CA wurden Teilnehmer mit SLL eingeschlossen, wohingegen in der COMPLEMENT 1-Studie zur Histologie keine Angaben gemacht wurden. Es zeigten sich weiterhin Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten mit einer 17p-Deletion. Während in der Studie PCYC-1115-CA keine Patienten mit del17p eingeschlossen wurden, betrug der Anteil in der Studie COMPLEMENT 15 % (Ofa + Clb) bzw. 8 % (Clb).

Zudem unterschied sich die Behandlung mit der Vergleichstherapie Chlorambucil dahingehend, dass in der Studie PCYC-1115-CA an den Tagen eins und 15 0,5 mg/kg pro Zyklus verabreicht wurde und in der Studie COMPLEMENT 1 an den Tagen eins bis sieben pro Zyklus 10 mg/m^2 Chlorambucil eingenommen wurde. In der Studie PCYC-1115-CA war ab Zyklus zwei bei guter Verträglichkeit eine Erhöhung der Chlorambucil-Dosis um 0,1 mg/kg an Tag eins pro Zyklus, bis zu einer maximalen Erhöhung von 0,8 mg/kg, möglich.

Trotz der unterschiedlichen Dosierungsschemata von Chlorambucil in beiden Studien war die mediane Dosis pro 28-Tage-Zyklus mit 76,3 mg in der Studie PCYC-1115-CA und 70 mg in der Studie COMPLEMENT 1 vergleichbar [43, 70].

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-124: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PCYC-1115-CA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
PCYC-1116-CA	nein	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
CLL11	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
COMPLEMENT 1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1115-CA

Bei der Studie PCYC-1115-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response (IRW)*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1115-CA ist somit als *niedrig* anzusehen.

PCYC-1116-CA

Bei der Studie PCYC-1116-CA handelt es sich um eine Erweiterungsstudie der Studie PCYC-1115-CA. Da die Zuteilung zu den Therapiearmen auf Grundlage der Intervention in der Vorgängerstudie erfolgte, war eine Randomisierung in dieser Studie nicht gegeben. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Da die Studie PCYC-1116-CA zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht abgeschlossen war, ist eine vollständige Darstellung des Patientenflusses nicht möglich. Die Analyse zu den Endpunkten erfolgte auf Grundlage der Randomisierung in der Vorgängerstudie PCYC-1115-CA, so dass die fehlende Randomisierung in der Studie keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial darstellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1116-CA ist somit als niedrig anzusehen.

CLL11

Bei der Studie CLL11 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden randomisiert den Studienarmen zugeteilt. Die Zuteilung erfolgte durch ein zentrales *Interactive Voice Response System* (IVRS). Weder die behandelnden Prüfärzte noch die Studienteilnehmer waren verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, erfolgt die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Da weder auf Studienebene Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, noch sonstige verzerrende Aspekte identifiziert wurden, ist das Verzerrungspotenzial der Studie CLL11 als *niedrig* anzusehen [69, 72].

COMPLEMENT 1

Bei der Studie COMPLEMENT 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein *Registration and Medication Ordering*-System (RAMOS, GSK's *Interactive Voice Response System* (IVRS)). Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie COMPLEMENT 1 ist somit als *niedrig* anzusehen [47, 70].

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 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**			**Lebensqualität**	**Nebenwirkungen**
		Progressionsfreies Überleben	**Gesamtansprechen**	**Krankheitsbezogene Symptome**		
PCYC-1115-CA	ja	ja	ja	nein	nein	ja
PCYC-1116-CA	ja	nein	ja	nein	nein	ja
CLL11	ja	ja	ja	nein	nein	ja
COMPLEMENT 1	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im weiteren Verlauf werden nur jene Endpunkte berichtet, welche für den indirekten Vergleich herangezogen werden konnten.

4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Endpunkt Gesamtüberleben

Anzahl Studien	**Studie**	**Ibrutinib**	**Chlor-ambucil**	**Rituximab + Chlor-ambucil**	**Obinu-tuzumab + Chlor-ambucil**	**Ofatu-mumab + Chlor-ambucil**
1	PCYC-1115/1116-CA	●	●			
1	CLL11		●	●	●	
1	COM-PLEMENT 1		●			●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für die Studie CLL11 wurde mittels des Brückenkomparators „Chlorambucil“ ein indirekter Vergleich gegen Rituximab + Chlorambucil und Obinutuzumab + Chlorambucil durchgeführt. Dieser indirekte Vergleich beruht auf den Publikationen von Goede et al., 2014 und 2015 [46, 69].

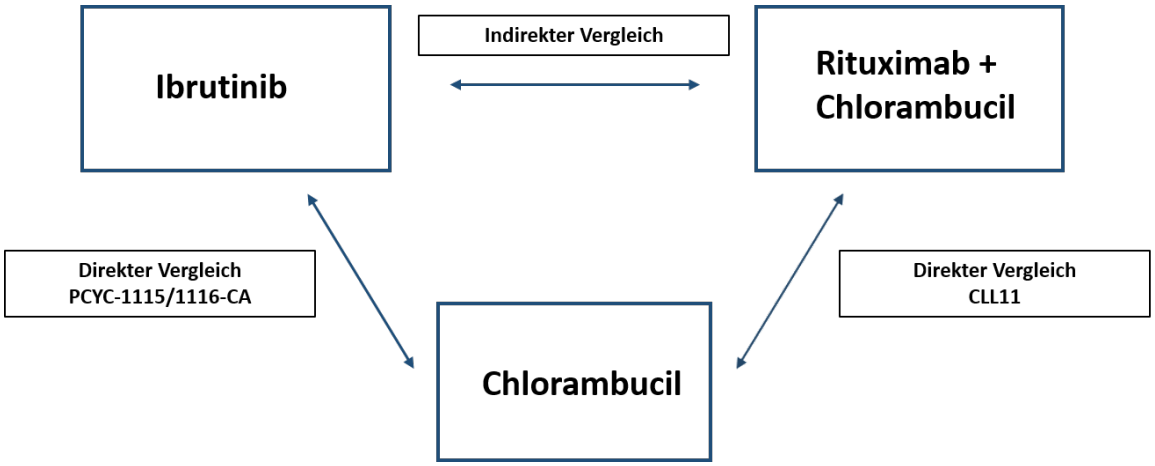


Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator „Chlorambucil“, Vergleichstherapie Rituximab + Chlorambucil

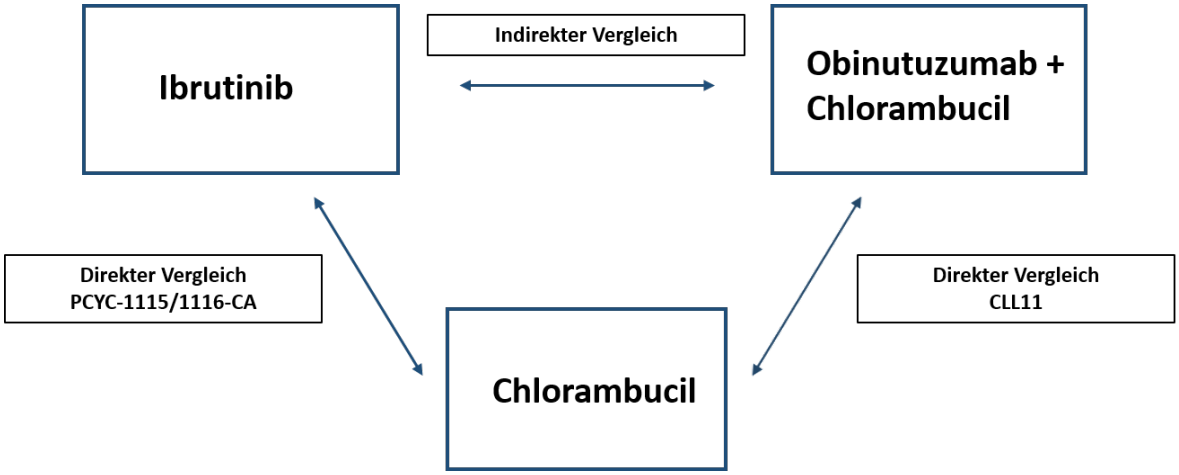


Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator „Chlorambucil“, Vergleichstherapie Obinutuzumab + Chlorambucil

Für die Studie COMPLEMENT 1 wurde mittels des Brückenkomparators „Chlorambucil“ ein indirekter Vergleich gegen Ofatumumab + Chlorambucil durchgeführt. Dieser indirekte Vergleich beruht auf der Publikation von Hillmen [47].

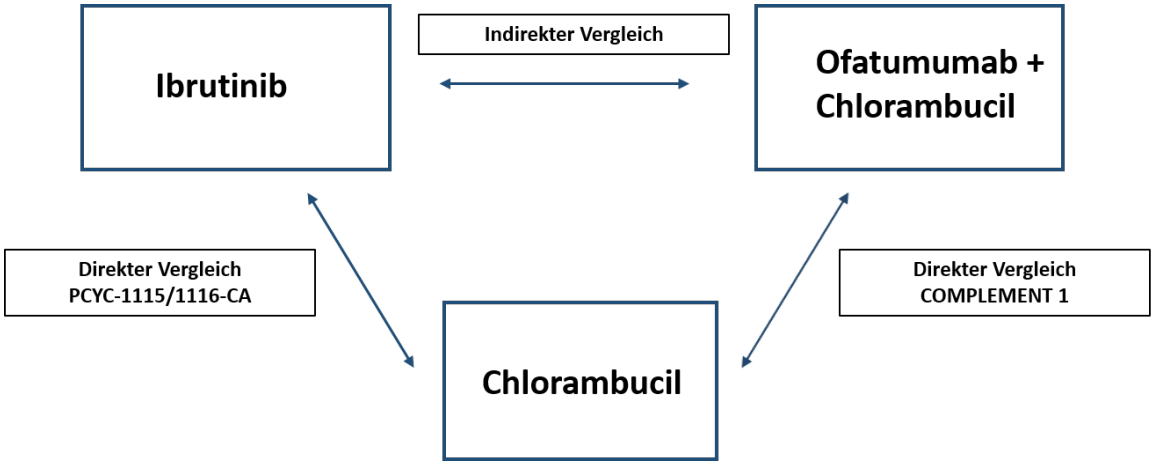


Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator „Chlorambucil“, Vergleichstherapie Ofatumumab + Chlorambucil

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
PCYC-1115/1116-CA	Gesamtüberleben: Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war. *Lost to Follow-up*-Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.
CLL11	Gesamtüberleben: Zeit von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war.
COMPLEMENT 1	Gesamtüberleben: Zeit von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren zum letzten Kontakt.
Quelle: [43, 61, 65, 70, 72]	

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 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115/1116-CA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
CLL11	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
COMPLEMENT 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1115/1116-CA

Da es sich bei der Studie PCYC-1115-CA um eine *open-label* Studie handelt, wurden die Daten zum Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich des Studienprotokolls [58] und der Angaben im Studienbericht [43] ergab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Insgesamt wechselten bis zum zweiten Datenschnitt 54 Studienteilnehmer aus dem Chlorambucil- in den Ibrutinib-Arm. Bei einer konservativen Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip kann es zu einer Überschätzung des Therapieeffekts im Kontrollarm kommen. Dies ist zuungunsten von Ibrutinib und berührt aus diesem Grund nicht die Ergebnissicherheit auf Endpunktebene. Aufgrund des *Cross-over*-Designs ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben dennoch als *hoch* anzusehen. Die Studie PCYC-1116-CA als Erweiterungsstudie der Studie PCYC-1115-CA ist hinsichtlich des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtüberleben* mit ihrer Vorgängerstudie vergleichbar.

CLL11

Da es sich bei der Studie CLL11 um eine *open-label* Studie handelt, wurden die Daten zum Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist auch hier ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Publikation Goede et al., 2014 [69] mit den Angaben auf clinicaltrials.gov [61] ergab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es wechselten insgesamt 24 Studienteilnehmer der Chlorambucil-Gruppe in den Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm [74]. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Überschätzung des Therapieeffekts im Chlorambucil-Arm einher. Dies ist zuungunsten der Intervention Obinutuzumab + Chlorambucil und berührt aus diesem Grund für diesen Therapiearm nicht die Ergebnissicherheit auf Endpunktebene. Aufgrund des *Cross-over*-Designs ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben dennoch als *hoch* anzusehen.

COMPLEMENT 1

Da es sich bei der Studie COMPLEMENT 1 um eine *open label*-Studie handelt, wurden die Daten zum Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Publikation Hillmen et al., 2015 [47] Angaben auf clinicaltrials.gov [65] und der Angaben im Studienbericht [70] ergab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als niedrig anzusehen und ist folglich mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-130: Ergebnisse für *Gesamtüberleben* aus RCT für indirekte Vergleiche

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert[e]
PCYC-1115/1116-CA			
Hauptanalyse, 18 Monate medianes *Follow-up*			
Ibrutinib	136	n. e.	0,16 (0,05; 0,56); 0,001
Chlorambucil	133	n. e.	
Hauptanalyse, 28 Monate medianes *Follow-up*			
Ibrutinib	136	n. e.	0,44 (0,21; 0,92); 0,024
Chlorambucil	133	n. e.	
***Cross-over*-Korrektur RPSFT[d],** 28 Monate medianes *Follow-up*			
Ibrutinib	136	n. e.	0,30 (0,14; 0,66); n. b.
Chlorambucil	133	n. e.	
***Cross-over*-Korrektur RPSFT ohne *Recensoring*[d]**, 28 Monate medianes *Follow-up*			
Ibrutinib	136	n. e.	0,30 (0,12; 0,72); 0,0070
Chlorambucil	133	n. e.	
***Cross-over*-Korrektur RPSFT mit *Recensoring*[d]**, 28 Monate medianes *Follow-up*			
Ibrutinib	136	n. e.	0,17 (0,05; 0,62); 0,0070
Chlorambucil	133	n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert[e]
***Cross-over*-Korrektur IPE ohne *Recensoring*[e]**, 28 Monate medianes *Follow-up*			
Ibrutinib	136	n. e.	0,30 (0,13; 0,72); 0,0070
Chlorambucil	133	n. e.	
IPCW[f] , 28 Monate medianes *Follow-up*			
Ibrutinib	136	n. e.	0,31 (0,15; 0,63); 0,0013
Chlorambucil	133	n. e.	
CLL11			
Hauptanalyse, *Follow-up* 10-37 Monate			
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil			
Obinutzumab + Chlorambucil	238	n. e.	0,41 (0,23; 0,74); 0,002
Chlorambucil	118	n. e.	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil			
Rituximab + Chlorambucil	233	n. e.	0,66 (0,39; 1,11); 0,11
Chlorambucil	118	n. e.	
Hauptanalyse, *Follow-up* 21-48 Monate			
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil			
Obinutzumab + Chlorambucil	333	n. e.	0,47 (0,29; 0,76) 0,0014
Chlorambucil	118	n. e.	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil			
Rituximab + Chlorambucil	330	n. e.	0,60 (0,38; 0,94) 0,024
Chlorambucil	118	n. e.	
COMPLEMENT 1			
Ofatumumab + Chlorambucil	221	n. e.	0,91 (0,57; 1,43); 0,67
Chlorambucil	226	n. e.	

HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; n. e.: Nicht erreicht; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben)
Quelle: [43] Table 14, Table 14.2.3.1; [3, 44, 46, 47, 61, 69, 75]

PCYC-1115/1116-CA

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. In beiden Therapiearmen wurde zum Zeitpunkt der ersten Analyse nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 18 Monaten der Median des Gesamtüberlebens nicht erreicht. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Chlorambucil mit einer Verringerung des Sterberisikos um 83,7 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,16 (0,048 - 0,56); p < 0,001 (nicht stratifizierter Log Rank-Test)]. Zu diesem Zeitpunkt waren 25 % der Studienteilnehmer (n = 33) aus dem Chlorambucil-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt, so dass eine verzerrender Effekt zuungsten von Ibrutinib besteht. Der oben angegebene Überlebensvorteil ist somit als Unterschätzung anzusehen.

Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse des Gesamtüberlebens nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 28 Monaten zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,44 (0,21; 0,92); p = 0,024]. Zu diesem Zeitpunkt waren 54 Teilnehmer (41 %) des Chlorambucil-Arms in den Ibrutinib-Arm gewechselt, was einen potenziell verzerrenden Einfluss zu Ungunsten von Ibrutinib auf das Ergebnis des Gesamtüberlebens haben kann. Aus diesem Grund wurden verschiedene *Cross-over*-Korrekturen durchgeführt. Eine RPSFT-Analyse ergab ein *Hazard Ratio* von 0,299 [95 %-KI: (0,14; 0,66)]. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine *Cross-over*-Korrektur durch eine RPSFT-Analyse ohne Recensoring [HR (95 %-KI): 0,30 (0,12; 0,72)], durch eine RPSFT-Analyse mit Recensoring [HR (95 %-KI): 0,17 (0,048; 0,62)], durch eine IPE-Analyse ohne Recensoring [HR (95 %-KI): 0,30 (0,13; 0,72); p = 0,0070] sowie durch eine IPCW-Analyse [HR (95 %-KI): 0,31 (0,15; 0,63); p = 0,0013]. und damit auch zum zweiten Datenschnitt einen deutlichen Überlebensvorteil für Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten.

CLL11

Da die Studie CLL11 dreiarmig konzipiert war, konnten für den indirekten Vergleich sowohl die Arme Obinutuzumab + Chlorambucil als auch Rituximab + Chlorambucil über den Brückenkomparator Chlorambucil herangezogen werden.

Eine Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil (n = 238) führte nach einer *Follow-up*-Zeit von 10-37 Monaten zu einer Verringerung des Sterberisikos um 59 % im Vergleich zu einer Monotherapie mit Chlorambucil (n = 118). Es konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit der Intervention gegenüber Chlorambucil festgestellt werden [HR (95 %-KI): 0,41 (0,23; 0,74); p-Wert = 0,002]. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Therapiearmen nicht erreicht [69].

Zu einem späteren Datenschnitt nach einem *Follow-up* von 21-48 Monaten erreichten Teilnehmer des Obinutuzumab + Chlorambucil-Arms einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Teilnehmern des Chlorambucil-Monotherapie-Arms [HR (95 %-KI): 0,47 (0,29; 0,76); p = 0,0014)] [46].

Eine Intervention mit der Kombinationstherapie Rituximab + Chlorambucil führte nach einer *Follow-up*-Zeit von 10-37 Monaten im Vergleich mit Chlorambucil ebenfalls zu einer Verringerung des Sterberisikos, wobei auch hier keine statistisch signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie gezeigt werden konnte [HR (95 %-KI): 0,66 (0,39; 1,11); p = 0,11]. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Therapiearmen nicht erreicht [69].

Nach einem *Follow-up* von 21-48 Monaten erreichten auch Teilnehmer des Rituximab + Chlorambucil-Arms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern, die eine Chlorambucil-Monotherapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,60 (0,38; 0,94); p = 0,024)] [46].

COMPLEMENT 1

In beiden Behandlungsarmen wurde das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Studienteilnehmer im Interventionsarm hatten keinen Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern, die eine Chlorambucil-Monotherapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,91 (0,57; 1,43); p = 0,67] [47, 70].

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Homogenität der Ergebnisse

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1115/1116-CA mit den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 war nicht möglich, da sämtliche Studien unterschiedliche Interventionen beinhalteten. Aus diesem Grund wurden zwei indirekte Vergleiche über einen Brückenkomparator durchgeführt. Der gewählte Brückenkomparator war Chlorambucil.

Zwischen den eingeschlossenen Studien kann unter Betrachtung der Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine ähnliche Geschlechterverteilung und Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

In der Altersstruktur bestanden Unterschiede zwischen den Studien, da sowohl in der Studie CLL11 als auch in der Studie COMPLEMENT 1 Teilnehmer eingeschlossen waren die jünger als 65 Jahre waren, während in der Studie PCYC-1115-CA Teilnehmer mit einem Alter ≥ 65 Jahre eingeschlossen waren. Zudem waren in den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 Teilnehmer mit einer 17p-Deletion eingeschlossen, während diese Deletion in der Studie PCYC-1115-CA zu den Ausschlusskriterien gehörte. Wann immer verfügbar, wurden für diese Charakteristika Daten von entsprechenden Subgruppen zur Berechnung des indirekten Vergleichs mit einbezogen. Für die Studie COMPLEMENT 1 wurde die Subgruppenanalyse für Patienten ≥ 65 Jahre für die Endpunkte *Gesamtansprechen* (ORR) und *Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse* (DAE) dargestellt. Für die Studie CLL11 wurde eine entsprechende Subgruppenanalyse für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* aufgeführt.

Ergebnisse zu den Effekten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aufgeführt.

Tabelle 4-131: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Gesamtüberleben.

Indirekter Vergleich		**Brücken-komparator**	**HR (95 %-KI)**
PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11			
PCYC-1115-CA, 18 Monate medianes Follow-up vs. CLL11 (*Follow-up* 10-37 Monate)			
ITT-Population	Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,4 (0,1; 1,6)
	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,25 (0,06; 0,97)
PCYC-1115/1116-CA, 28 Monate medianes Follow-up vs CLL11 (*Follow-up* 10-37 Monate)			
ITT-Population	Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,08 (0,42; 2,76)
	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,67 (0,27; 1,64)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up vs CLL11 (*Follow-up* 21-48 Monate)			
ITT-Population	Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,94 (0,39; 2,25)
	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,74 (0,31; 1,74)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up vs CLL11 (*Follow-up* 21-48 Monate)			
RPSFT	Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,64 (0,25; 1,62)
	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,5 (0,2; 1,25)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up vs CLL11 (*Follow-up* 21-48 Monate)			
RPSFT ohne *Recensoring*	Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,63 (0,23; 1,72)
	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,49 (0,18; 1,33)

Indirekter Vergleich		Brücken-komparator	HR (95 %-KI)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up vs CLL11 (*Follow-up* 21-48 Monate)			
RPSFT mit *Recensoring*	Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,37 (0,09; 1,44)
	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,29 (0,08; 1,11)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up vs CLL11 (*Follow-up* 21-48 Monate)			
IPE ohne *Recensoring*	Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,65 (0,24; 1,74)
	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,51 (0,19; 1,34)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up vs CLL11 (*Follow-up* 21-48 Monate)			
IPCW	Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,65 (0,28; 1,55)
	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,51 (0,22; 1,2)
PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1			
PCYC-1115-CA, 18 Monate medianes Follow-up			
ITT-Population	Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,18 (0,05; 0,67)
PCYC-1115/1116-CA, 28 Monate medianes Follow-up			
ITT-Population	Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,48 (0,21; 1,15)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up			
RPSFT	Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,33 (0,13; 0,82)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up			
RPSFT ohne *Recensoring*	Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,33 (0,12; 0,88)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up			
RPSFT mit *Recensoring*	Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,19 (0,05; 0,73)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up			
IPE ohne *Recensoring*	Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,33 (0,13; 0,89)
PCYC-1115/1116-CA 28 Monate medianes Follow-up			
IPCW	Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,34 (0,14; 0,79)

HR: *Hazard Ratio*
Quelle: [75]

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1115-CA und CLL11 ergab für den Endpunkt *Gesamtüberleben* nach einem medianen *Follow*-up von 18 Monaten einen numerischen Vorteil für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung im Vergleich mit Teilnehmern der Studie CLL11 nach einer *Follow-up*-Zeit von 10-37 Monaten [HR (95 %-KI): 0,4 (0,1; 1,6)].

Bei Betrachtung des späteren Datenschnitts (28 Monate medianes *Follow-up*) der Studie PCYC-1115/1116-CA wurde ein Trend zugunsten von Obinutuzumab + Chlorambucil beobachtet, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant. Aufgrund des in der Studie PCYC-1115/1116-CA stattgefundenen *Cross-over* von 40,6 % des Chlorambucil-Arms in den Ibrutinib-Arm können diese Ergebnisse zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sein. Auch in der Studie CLL11 erhielten 59 % der Teilnehmer des Chlorambucil-Arms bis zum zweiten Datenschnitt eine Zweitlinientherapie. Der Einfluss dieser potenziellen Verzerrung durch *Cross-over* kann für die Studie CLL11 jedoch nicht beurteilt werden, da in den verfügbaren Publikationen dazu keine Ergebnisse verfügbar waren. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass für die Daten, die zum späteren Datenschnitt der Studie CLL11 in den vorliegenden Publikationen präsentiert werden ein *Cross-over*-Korrektur angewendet wurde, sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu diesem Datenschnitt potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrt.

Eine *Cross-Over*-Korrektur für die Studie PCYC-1115/1116-CA anhand RPSFT im Vergleich zum zweiten Datenschnitt der Studie CLL11 ergab ein *Hazard Ratio* von 0,64 [95 %-KI: 0,25; 1,62]. Vergleichbare Ergebnisse lieferten *Cross-over*-Korrekturen mittels RPSFT ohne *Recensoring*, IPE ohne *Recensoring* und IWCW. Mittels einer RPSFT-Analyse mit *Recensoring* wurde ein HR von 0,37 ermittelt [95 %-KI: 0,09; 1,44].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 einen Überlebensvorteil für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten. Die Behandlung mit Ibrutinib war bei Betrachtung des Datenschnitts nach 18 Monaten medianer *Follow-up*-Zeit im Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab in Kombination mit Chlorambucil mit einer Minderung des Sterberisikos um 75 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,25 (0,06; 0,97)].

Nach einem medianen *Follow-up* von 28 Monaten in der Studie PCYC-1115/1116-CA war trotz der potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrten Ergebnisse ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1115/1116-CA im Vergleich zur Studie CLL11 (erster Datenschnitt) zu beobachten [HR (95 %-KI): 0,67 (0,27; 1,64)]. Auch hier ist ein Einfluss der häufigen *Cross-over*-Ereignisse der Studie PCYC-1115/1116-CA zu berücksichtigen. Auch in der Studie CLL11 erhielten zum Zeitpunkt der zweiten Auswertung 59 % der Studienteilnehmer des Chlorambucil-Arms eine Zweitlinientherapie. Da nicht auszuschließen ist, dass die verfügbaren Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie CLL11 für *Cross-over* korrigiert wurden. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts der Studie CLL11 potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrt.

Verschiedene *Cross-over*-Korrekturen für die Studie PCYC-1115/1116-CA ergaben einen Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Rituximab + Chlorambucil, der jedoch statistisch nicht signifikant war.

PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil

Ibrutinib zeigte gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in der ITT-Population [HR (95 %-KI): 0,18 (0,05; 0,67)]. Aufgrund der jüngeren Altersstruktur in der COMPLEMENT 1-Studie (31 % der Teilnehmer ≤ 65 Jahre) wird der Überlebensvorteil für Ibrutinib potenziell unterschätzt. Für die Studie COMPLEMENT 1 waren auf Basis der zugrunde liegenden Publikation für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Subgruppenergebnisse für Patienten ≥ 65 Jahre verfügbar, so dass eine adjustierte Auswertung für diese Variable nich möglich war.

Nach 28 Monaten *Follow-up* der Studie PCYC-1115/1116-CA war weiterhin ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ibrutinib erkennbar [HR (95 %-KI): 0,48 (0,21; 1,15)].

Bei Berücksichtigung der *Cross-Over*-Ereignisse der Studie PCYC-1115/1116-CA anhand verschiedener *Cross-over*-Korrekturverfahren ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil (Tabelle 4-131).

Die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Eine Konsistenzprüfung konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

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

4.3.2.1.3.2 Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Ibrutinib	Chlor-ambucil	Obi-nutuzumab + Chlor-ambucil	Rituximab + Chlor-ambucil	Ofatumu-mab + Chlor ambucil
1	PCYC-1115-CA	●	●			
1	CLL11		●	●	●	
1	COMPLE-MENT 1		●			●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur kann Abbildung 4-19, Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 entnommen werden.

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung

PCYC-1115-CA	Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein *Independent Review Committee* bzw. durch den Prüfarzt; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [25], mit der Modifikation, dass behandlungsbedingte Lymphozytose nicht als Krankheitsprogression erachtet wurde [60]:
	mind. eines der folgenden Kriterien:
	• neu Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie
	• ≥ 50 % Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder ≥ 50 % Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten
	• ≥ 50 % Vergrößerung der Leber oder der Milz
	• ≥ 50 % Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und ≥ 5 x 10^9/L)
	• neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist):
	  o Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder
	  o Rückgang der Thrombozytenzahl ≥ 50 % oder unter 100 x 10^9/L
	• Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richter-Syndrom)
	Gesamtansprechen: Gesamtansprechrate (CR, CRi, nPR oder PR) gemäß *International Workshop on CLL* (IWCLL) 2008 beurteilt durch ein *Independent Review Committee* bzw. durch den Prüfarzt gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [25]:
	CR: alle der folgenden Kriterien
	• keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm)
	• keine Hepatosplenomegalie
	• keine konstitutionellen Symptome
	• neutrophile Granulozyten ≥ 1500 /µL
	• Thrombozyten ≥ 100 .000/µL
	• Hb ≥ 11 g/dL
	• absolute Anzahl Leukozyten ≤ 4.0 x 10^9/L
	CRi: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie
	nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie
	PR:
	• ≥ 50 % Rückgang der Lymphozytenzahl von *Baseline* oder ≤ 4.0 x 10^9/L und mind. eines der folgenden Kriterien
	• ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu sechs Lymphknoten; falls zur *Baseline* nur ein Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten
	• keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten
	• ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von *Baseline* oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion
	• neutrophile Granulozyten ≥ 1500/µL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline*
	• Thrombozyten > 100.000/µL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline*

Studie	Operationalisierung
	• Hb ≥ 11 g/dL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* PR mit Lymphozytose: • ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu sechs Lymphknoten; falls zur *Baseline* nur ein Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von *Baseline* oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten ≥ 1500/µL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Thrombozyten > 100.000/µL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Hb ≥ 11 g/dL oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline*

CLL11	Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Progression, Rückfall oder Tod jeglicher Ursache, beurteilt durch *das Independent Review Committee* (IRC). Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL-Kriterien. Eine Krankheitsprogression erforderte mindestens eine der folgenden Parameter:
	• ≥ 50 % Erhöhung der absoluten Anzahl Lymphozyten
	• Auftreten von neuen palpablen Lymphknoten (> 15 mm längster Durchmesser) oder einer neuen extranodalen Läsion
	• ≥ 50 % Vergrößerung des längsten Durchmessers einer Lymphadenopathie im Vergleich zur *Baseline* (während der Therapie) bzw. zum Patientenstatus am Therapieende (Nachbeobachtungsphase)
	• ≥ 50 % Vergrößerung der Leber und/oder Milz im Vergleich zur *Baseline*, *de novo* Auftreten einer Hepatomegalie oder Splenomegalie
	• Transformation in eine aggressivere Histologie (z. B. Richter-Syndom)
	• Progression jeglicher Zytopenie (Verringerung des Hämoglobin-Levels > 20 g/dL oder < 10 g/dL oder eine Verringerung der Thrombozyten-Anzahl > 50 % oder < 100 x 10^9/L oder Verringerung der Neutrophilen-Anzahl > 50 % oder < 1,0 x 10^9/L)
	Gesamtansprechen: Das beste Gesamtansprechen wurde gemäß den Richtlinien des IWCLL als Anteil der Studienteilnehmer mit CR, Cri, PR oder nPR definiert.
	CR: alle der folgenden Kriterien
	• periphere Blut-Lymphozyten unter 4 x 10^9/L
	• Abwesenheit von maßgeblichen Lymphadenopathien
	• keine Hepatomegalie
	• keine Splenomegalie
	• Abwesenheit der Erkrankung
	• Blutbild über folgende Werte:
	  o neutrophile Granulozyten > 1,5 x 10^9 g/dL
	  o Thrombozyten > 100 x 10^9/L
	  o Hämoglobin > 11 g/dL
	• Knochenmark altersentsprechend normozellulär
	CRi: CR mit unvollständiger Knochenmark-Erholung
	PR: folgende Kriterien für mindesten zwei Monate nach der Behandlung:
	• ≥ 50 % Verringerung der Anzahl der peripheren Blut-Lymphozyten relativ zum

Studie	Operationalisierung
	Wert vor der Behandlung und entweder eine ≥ 50 % Verringerung der Lymphadenopathie oder ≥ 50 % Verringerung der Lebervergrößerung oder ≥ 50 % Verringerung der Milzvergrößerung plus mindestens eine der folgenden Kriterien: o neutrophile Granulozyten > 1,5 x 10^9/L oder ≥ 50 % Erhöhung o Thrombozyten > 100 x 10^9/L oder ≥ 50 % Erhöhung o Hämoglobin 11 g/dL oder ≥ 50 % Erhöhung
COMPLEMENT 1	Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Progression, Rückfall oder Tod jeglicher Ursache, beurteilt durch das *Independent Review Committee* (IRC). Eine Krankheitsprogression erforderte mindestens eine der folgenden Parameter: • Lymphadenopathie • Auftreten von vergrößerten Lymphknoten (> 1,5 cm) oder irgendeine neue extranodale Läsion oder eine Erhöhung ≥ 50 % des größten Durchmessers eines früheren vergrößerten Lymphknotens • Erhöhung ≥ 50 % einer früheren festgestellten Vergrößerung der Milz oder Leber • Erhöhung der Anzahl der Lymphozyten ≥ 50 % mit mind. 5000/µL • Transformation in eine aggressivere Histologie oder Auftreten von Zytopenie, die der CLL zuordenbar ist Gesamtansprechen: Das beste Gesamtansprechen wurde als Anteil der Studienteilnehmer mit CR, Cri, PR odAucer nPR definiert und durch das *Independent Review Committee* (IRC) erhoben. **CR**: alle der folgenden Kriterien mind. zwei Monate nach der letzten Behandlung: • keine Lymphadenopathie > 1,5 cm • keine Hepatomegalie • keine Splenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • Blutbild über folgende Werte: o neutrophile Granulozyten > 1500/µL o Thrombozyten > 100.000/µL o Hämoglobin > 11 g/dL o Lymphozyten < 4000/µL • Knochenmark altersentsprechend normozellulär: o < 30 % kernhaltige Zellen sind Lymphozyten o keine Lymphknoten **CRi**: CR Kriterien aber mit anhaltender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie, die der Therapietoxizität und nicht offensichtlich der CLL zu zuschreiben sind, werden als CR mit unvollständiger Knochenmark-Erholung betrachtet. **PR**: folgende Kriterien für mindesten zwei Monate nach der Behandlung: • ≥ 50 % Verringerung der Anzahl der peripheren Blut-Lymphozyten relativ zum Wert vor der Behandlung und entweder eine ≥ 50 % Verringerung der Lymphadenopathie oder ≥ 50 % Verringerung der Lebervergrößerung oder ≥ 50 % Verringerung der Milzvergrößerung plus mindestens eine der folgenden Kriterien: o neutrophile Granulozyten > 1,5 x 10^9/L oder ≥ 50 % Erhöhung zur *Baseline* o Thrombozyten > 100.000/µL oder ≥ 50 % Erhöhung zur *Baseline*

Studie	Operationalisierung
	o Hämoglobin 11 g/dL oder ≥ 50 % Erhöhung zur *Baseline* **nPR**: persistierendes noduläres Knochenmark
CR: *Complete Response*; CRi: Complete Response mit unvollständiger (*incomplete*) Knochenmark-Erholgung; IRC: *Independent Review Committee*; IWCLL: *International Workshop on CLL*; PR: *Partial Response*; nPR: *nodular Partial Response* Quelle: [43, 47, 61, 65, 69, 72]	

Progressionsfreies Überleben – RCT

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 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *progressionsfreies Überleben* in RCT für indirekte Vergleiche.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLL11	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMPLEMENT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1115-CA

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, Komitee (IRC), das keine Kenntnis über die Therapie hatte, übermittelt. Die Krankheitsprogression wurde durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich von Studienprotokoll und Studienbericht ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

CLL11

Die Studie CLL11 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee (IRC) übermittelt. Ein Abgleich der Publikation Goede et al., 2014 [69] mit den Angaben des Studienregisters clinicaltrials.gov [61] ergab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

COMPLEMENT 1

Bei der Studie COMPLEMENT 1 handelt es sich um eine randomisierte Studie mit offenem Design. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee (IRC) übermittelt. Ein Abgleich der Publikation Hillmen et al., 2015 [47] mit den Angaben des Studienregisters clinicaltrials.gov [65] und dem Studienbericht [70] ergab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-136: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben* aus RCT für indirekte Vergleiche

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1115-CA			
IRC			
Ibrutinib	136	n. e.	0,16 (0,09; 0,28); < 0,0001
Chlorambucil	133	18,9	
INV			
Ibrutinib	136	n. e.	0,09 (0,04; 0,17); < 0,0001
Chlorambucil	133	15,0	
INV, Subgruppe del11q			
Ibrutinib	29	n. e.	0,024 (0,003; 0,186); 0,0004
Chlorambucil	25	9,0	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert
INV, Subgruppe IgVH nicht mutiert			
Ibrutinib	58	n. e.	0,06 (0,02; 0,18); n. b.
Chlorambucil	60	17,7	
CLL11			
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil, IRC			
Obinutuzumab + Chlorambucil	238	26,7	0,19[a] (0,14; 0,27); k. A.
Chlorambucil	118	11,1	
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil, INV			
Obinutuzumab + Chlorambucil	238	k. A.	0,18 (0,13; 0,24); k. A.
Chlorambucil	118	k. A.	
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil, INV, Subgruppe ≥ 65 Jahre			
Obinutuzumab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,21 (0,15; 0,3); k. A.
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil, INV, Subgruppe del11q			
Obinutuzumab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,37 (0,17; 0,81); k. A.
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil, INV, Subgruppe IgVH nicht mutiert			
Obinutuzumab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,23 (0,16; 0,34); k. A.
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil, INV, Subgruppe ohne 17p-Deletion			
Obinutuzumab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,25 (0,18; 0,33); k. A.
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil, IRC			
Rituximab + Chlorambucil	233	16,3	0,46[a] (0,35; 0,61); k. A.
Chlorambucil	118	11,1	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil, INV			
Rituximab + Chlorambucil	233	k. A.	0,44 (0,34; 0,57); k. A.
Chlorambucil	118	k. A.	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil, INV, Subgruppe ≥ 65 Jahre			
Rituximab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,45 (0,34; 0,6); k. A.
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil, INV, Subgruppe del11q			
Rituximab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,99 (0,49; 2,03); k. A.
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil, INV, Subgruppe IgVH nicht mutiert			
Rituximab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,54 (0,38; 0,76); k. A.
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil, INV, Subgruppe ohne 17p-Deletion			
Rituximab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,42 (0,33; 0,55); k. A.
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
COMPLEMENT 1			
IRC			
Ofatmumab + Chlorambucil	221	22,4	0,58 (0,46; 0,73); < 0,0001
Chlorambucil	226	13,1	
INV			
Ofatmumab + Chlorambucil	221	k. A.	0,54 (0,41; 0,69); < 0,0001
Chlorambucil	226	k. A.	

a: HR beruht auf stratifizierter Analyse
HR: *Hazard Ratio*; n. e.: Nicht erreicht
Quelle: [3, 43, 44, 47, 69]

PCYC-1115-CA

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* beziehen sich sämtlich Ergebnisse auf den ersten Datenschnitt der Studie PCYC-1115-CA (18 Monate medianes *Follow-up*).

Bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (PFS; IRC-erhoben) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber der Chlorambucil-Therapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie mit Chlorambucil um 83,9 % reduziert [HR (95 %-KI): 0,161 (0,091; 0,28); p < 0,0001]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde dabei für die Ibrutinib-Population das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben im Chlorambucil-Arm betrug 18,9 Monate.

Auch eine Erhebung durch Prüfärzte ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Ibrutinib. In der Subgruppe der Studienteilnehmer, die eine 11q-Deletion aufwiesen, war ebenfalls das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum Chlorambucil-Arm signifikant reduziert [HR (95 %-KI): 0,024 (0,003; 0,186); p = 0,0004], ebenso wie für Teilnehmer, die einen nicht mutierten IgVH-Status aufwiesen [HR (95 %-KI): 0,06 (0,02; 0,18)].

CLL11

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* beziehen sich sämtlich Ergebnisse auf den ersten Datenschnitt der Studie CLL11 (*Follow-up* 10-37 Monate).

<u>Obinutuzumab + Chlorambucil</u>

Eine Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil war hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einer Monotherapie mit Chlorambucil überlegen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder Tod (IRC-erhoben) betrug im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm 26,7 Monate und im Chlorambucil-Arm 11,1 Monate [HR (95 %-KI): 0,19 (0,14; 0,27)].

Auch bei Betrachtung des Prüfarzt-erhobenen progressionsfreien Überlebens sowie des progressionfreien Überlebens der Subgruppe der Teilnehmer ≥ 65 Jahre, der Subgruppe der Teilnehmer mit einer 11q-Deletion, der Teilnehmer mit nicht mutiertem IgVH-Status und der Teilnehmer ohne 17p-Deletion war ein statistisch signifikanter Vorteil für Teilnehmer zu verzeichnen, welche Obinutuzumab + Chlorambucil erhalten hatten.

Rituximab + Chlorambucil

Bezogen auf den sekundären Endpunkt p*rogressionsfreies Überleben* (PFS; IRC-erhoben) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Therapie mit Rituximab in Kombination mit Chlorambucil gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie mit Chlorambucil um 54 % reduziert [HR (95 %-KI): 0,46 (0,35; 0,61)]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse betrug das mediane progressionsfreie Überleben für Teilnehmer des Rituximab + Chlorambucil-Arms 16,3 Monate. Im Chlorambucil-Behandlungsarm betrug das mediane progressionsfreie Überleben 11,1 Monate.

Auch bei Erhebung des progressionsfreien Überlebens durch Prüfärzte, sowie für die Subgruppe der Teilnehmer, die mindestens 65 Jahre alt waren, für Teilnehmer mit nicht mutiertem IgVH-Status und für Teilnehmer ohne 17p-Deletion war ein statistisch signifikanter Vorteil für Rituximab + Chlorambucil zu beobachten.

Teilnehmer mit einer 11q-Deletion hatten dagegen im Interventionsarm keinen Vorteil gegenüber Teilnehmern, die Chlorambucil erhielten.

COMPLEMENT 1

In der Studie COMPLEMENT 1 zeigte sich bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (IRC-erhoben) eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie mit Ofatumumab + Chlorambucil gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie mit Chlorambucil um 42 % reduziert [HR (95 %-KI): 0,58 (0,46; 0,73); p < 0,0001]. Zum Zeitpunkt der Analyse betrug das mediane progressionsfreie Überleben für die Ofatumumab + Chlorambucil-Population 22,4 Monate und 13,1 Monate im Chlorambucil-Arm.

Vergleichbare Werte wurden bei Erhebung des progressionsfreien Überlebens durch Prüfärzte erreicht.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Homogenität der Ergebnisse

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1115-CA mit den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 war nicht möglich, da sämtliche Studien unterschiedliche Interventionen beinhalteten. Aus diesem Grund wurden zwei indirekte Vergleiche über einen Brückenkomparator durchgeführt. Der gewählte Brückenkomparator war Chlorambucil.

Zwischen den eingeschlossenen Studien kann unter Betrachtung der Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine ähnliche Geschlechterverteilung und Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

In der Altersstruktur bestanden Unterschiede zwischen den Studien, da sowohl in der Studie CLL11 als auch in der Studie COMPLEMENT 1 Teilnehmer eingeschlossen waren die jünger als 65 Jahre waren, während in der Studie PCYC-1115-CA Teilnehmer mit einem Alter ≥ 65 Jahre eingeschlossen waren. Zudem waren in den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 Teilnehmer mit einer 17p-Deletion eingeschlossen, währen diese Deletion in der Studie PCYC-1115-CA zu den Ausschlusskriterien gehörte. Wann immer verfügbar, wurden für diese Charakteristika Daten von entsprechenden Subgruppen zur Berechnung des indirekten Vergleichs mit einbezogen.

Ergebnisse zu den Effekten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* aufgeführt.

Tabelle 4-137: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für *progressionsfreies Überleben*.

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI)
PCYC-1115-CA vs. CLL11		
IRC		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,85 (0,43; 1,67)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,35 (0,18; 0,67)
INV		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,48 (0,23; 1,01)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,20 (0,09; 0,41)
Subgruppe ≥ 65 Jahre (CLL11)		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,41 (0,19; 0,89)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,19 (0,09; 0,41)

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI)
Subgruppe mit 11q-Deletion (PCYC-1115-CA und CLL11)		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,06 (0,01; 0,58)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,02 (0,0; 0,21)
Subgruppe mit IgVH nicht mutiert (PCYC-1115-CA und CLL11)		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,27 (0,04; 1,68)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,11 (0,04; 0,34)
Subgruppe ohne 17p-Deletion (CLL11)		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,35 (0,16; 0,75)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,2 (0,1; 0,43)
PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1		
IRC		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,28 (0,15; 0,51)
INV		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,17 (0,08; 0,33)
HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall Quelle: [75]		

PCYC-1115-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Der indirekte Vergleich ergab für den Endpunkt IRC bestimmtes *progressionsfreies Überleben* einen numerischen Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil. [HR (95 %-KI): 0,85 (0,43; 1,67)]. Die durch die Therapie mit Ibrutinib hervorgerufene Verringerung des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 25 % war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei INV-Erhebung war der Vorteil für Ibrutinib deutlicher, jedoch erneut nicht statistisch signifikant.

Wurde nur die Subgruppe der Teilnehmer der Studie CLL11 betrachtet, die mindestens 65 Jahre alt waren, und somit in der Altersstruktur der Studie PCYC-1115-CA glichen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil, [HR (95 %-KI): 0,41 (0,19; 0,89)]. Auch bei Berücksichtigung des 11q-Deletionsstatus profitierten Teilnehmer, die eine 11q-Deletion aufwiesen deutlich von einer Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,06 (0,01; 0,58)]. Wurden nur die Teilnehmer der Studie CLL11 betrachtet, die keine 17p-Deletion aufwiesen, und damit mit der Population der Studie PCYC-1115-CA vergleichbar waren, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Teilnehmer unter Ibrutinib-Therapie für das Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod als für Teilnehmer, die Obinutuzumab + Chlorambucil erhielten [HR (95 %-KI): 0,35 (0,16; 0,75)].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten einen Vorteil gegenüber Studienteilnehmern, die sich einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil unterzogen. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 65 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,35 (0,18; 0,67)]. Auch für sämtliche Subgruppen war ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil zu verzeichnen (Tabelle 4-137).

PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen den Studien PCYC-1115-CA (Hauptanalyse, 18 Monate medianes *Follow-up*) und COMPLEMENT 1 zeigten, dass für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib vorlag [HR (95 %-KI): 0,28 (0,15; 0,51)]. Für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung verringerte sich das Risiko des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 72 %.

Bei Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch Prüfärzte war der Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil noch ausgeprägter [HR (95 %-KI): 0,17 (0,08; 0,33)].

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Eine Konsistenzprüfung konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2

Gesamtansprechen – RCT

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 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtansprechen* in RCT für indirekte Vergleiche.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CLL11	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
COMPLEMENT 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
k. A.: Keine Angabe						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1115-CA

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie wurde durch das verblindete Komitee (IRC) anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich von Studienprotokoll und Studienbericht ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen als niedrig anzusehen ist.

CLL11

Die Studie CLL11 wurde in offenem Design durchgeführt. Das Gesamtansprechen auf die Therapie wurde unverblindet erhoben und anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Publikation Goede et al., 2014 [69] und Angaben auf clinicaltrials.gov [61] ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist [74].

Aufgrund der nicht verblindeten Erhebung durch Prüfärzte ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* als hoch anzusehen.

COMPLEMENT 1

Die Studie COMPLEMENT 1 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee (IRC) übermittelt. Ein Abgleich der Publikation Hillmen et al., 2015 [47], Angaben auf clinicaltrials.gov [65] und Studienberichts [70] ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-139: Ergebnisse für *Gesamtansprechen* aus RCT für indirekte Vergleiche.

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ansprechen n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1115-CA[a]			
IRC			
Ibrutinib	136	112 (82,4)	8,54 (4,85; 15,04); k. A.
Chlorambucil	133	47 (35,3)	
INV			
Ibrutinib	136	k. A.	11,27 (6,18; 20,56); k. A.
Chlorambucil	133	k. A.	
CLL11[b]			
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil, INV			
Obinutuzumab + Chlor-ambucil	238	184 (77,3)[b]	7,07 (4,33; 11,55) k. A.
Chlorambucil	118	37 (31,4)[b]	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil, INV			
Rituximab + Chlorambucil	233	154 (65,9)[b]	4,44 (2,76; 7,15); k. A.
Chlorambucil	118	35 (30,0)[b]	

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ansprechen n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert
COMPLEMENT-1[a]			
IRC			
Ofatumumab + Chlorambucil	221	182 (82)[c]	2,14 (1,37; 3,34); k. A.
Chlorambucil	226	155 (69)[c]	
IRC, Subgruppe ≥ 65 Jahre (COMPLEMENT 1)			
Ofatumumab + Chlorambucil	221	k. A.	1,84 (1,1; 3,08); k. A.
Chlorambucil	226	k. A.	

a: Erhebung durch ein verblindetes, unabhängiges *Review*-Komitee (IRC).
b: Erhebung durch den Prüfarzt.
HR: *Hazard Ratio*; k. A.: keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio
Quelle:[43, 44, 47, 69, 74]

PCYC-1115-CA

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* beziehen sich sämtlich Ergebnisse auf den ersten Datenschnitt der Studie PCYC-1115-CA (18 Monate medianes *Follow-up*).

Bezogen auf den Endpunkt *Gesamtansprechen* (IRC-erhoben) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von der Ibrutinib-Therapie gegenüber einer Behandlung mit Chlorambucil. Der Anteil der Studienteilnehmer, die mit einer Ibrutinib-Therapie ein Ansprechen zeigten, war mit 82,4 % (n = 112) deutlich höher als mit einer Chlorambucil-Therapie, bei der 35,3 % (n = 47) der Studienteilnehmer mindestens ein partielles Ansprechen zeigten [OR (95 %-KI): 8,54 (4,85; 15,04)].

Eine Prüfarzt-erhobene Auswertung ergab ein OR von 11,27 [95 %-KI: (6,18; 20,56)], und damit einen signifikanten Vorteil für Ibrutinib gegenüber Chlorambucil.

CLL11

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* beziehen sich sämtlich Ergebnisse auf den ersten Datenschnitt der Studie CLL (*Follow-up* 10-37 Monate).

<u>Obinutuzumab + Chlorambucil</u>

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* war ein deutlicher Vorteil der Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil erkennen. Die Kombinationstherapie war im Vergleich zur Chlorambucil-Monotherapie mit mit einer höheren Ansprechrate verbunden [OR (95 %-KI): 7,07 (4,33; 11,55)].

Rituximab + Chlorambucil

Bezogen auf den Endpunkt *Gesamtansprechen* zeigte sich eine Überlegenheit der Rituximab + Chlorambucil-Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil. Der Anteil der Studienteilnehmer, die mit einer Rituximab + Chlorambucil-Therapie ein Ansprechen zeigten, war mit 65,9 % (n = 154) deutlich höher als mit einer Chlorambucil-Monotherapie, bei der 30,0 % (n = 35) der Studienteilnehmer mindestens ein partielles Ansprechen zeigten [OR (95 %-KI): 4,44 (2,76; 7,15)].

COMPLEMENT 1

Das IRC-erhobene Ansprechen war im Studienarm Ofatumumab + Chlorambucil statistisch signifikant häufiger, als im Chlorambucil-Arm zu beobachten [OR (95 %-KI): 2,14 (1,37; 3,34)].

Bei Berücksichtigung des Alters der Teilnehmer der COMPLEMENT 1-Studie war für Teilnehmer, die mindestens 65 Jahre alt waren ebenfalls statistisch signifikant häufiger ein Ansprechen (IRC-erhoben) zu verzeichnen [HR (95 %-KI): 1,84 (1,1; 3,08)].

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Homogenität der Ergebnisse

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1115-CA mit den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 war nicht möglich, da sämtliche Studien unterschiedliche Interventionen beinhalteten. Aus diesem Grund wurden zwei indirekte Vergleiche über einen Brückenkomparator durchgeführt. Der gewählte Brückenkomparator war Chlorambucil.

Zwischen den eingeschlossenen Studien kann unter Betrachtung der Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine ähnliche Geschlechterverteilung und Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

In der Altersstruktur bestanden Unterschiede zwischen den Studien, da sowohl in der Studie CLL11 als auch in der Studie COMPLEMENT 1 Teilnehmer eingeschlossen waren die jünger als 65 Jahre waren, während in der Studie PCYC-1115-CA Teilnehmer mit einem Alter ≥ 65 Jahre eingeschlossen waren. Zudem waren in den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 Teilnehmer mit einer 17p-Deletion eingeschlossen, währen diese Deletion in der Studie PCYC-1115-CA zu den Ausschlusskriterien gehörte. Wann immer verfügbar, wurden für diese Charakteristika Daten von entsprechenden Subgruppen zur Berechnung des indirekten Vergleichs mit einbezogen.

Ergebnisse zu den Effekten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt *Gesamtansprechen* aufgeführt.

Tabelle 4-140: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für *Gesamtansprechen*.

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI)
PCYC-1115-CA vs. CLL11		
INV		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,59 (0,72; 3,52)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	2,54 (1,16; 5,55)
PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1		
IRC		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,99 (1,94; 8,2)
IRC, Subgruppe ≥ 65 Jahre (COMPLEMENT 1)		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	4,64 (2,16; 9,98)
OR: Odds Ratio Quelle: [75]		

PCYC-1115-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* (INV-erhoben) ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 einen Vorteil bezogen auf das Gesamtansprechen für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmern, die sich einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil unterzogen. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil mit einer höheren Ansprechrate verbunden [OR (95 %-KI): 1,59 (0,72; 3,52)].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Die Behandlung mit Ibrutinib führte zu einer höheren Ansprechrate (INV-erhoben) als eine Therapie mit Rituximab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 2,54 (1,16; 5,55)] und damit zeigte sich für den Endpunkt *Gesamtansprechen* ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib gegenüber einer Kombinationstherapie mit Rituximab + Chlorambucil.

PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1

Studienteilnehmer erzielen unter Ibrutinib-Therapie eine signifikant höhere Ansprechrate als durch eine Behandlung mit Ofatumumab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 3,99 (1,94; 8,2)], wie anhand des indirekten Vergleichs zwischen Studien PCYC-1115-CA und COMPLEMENT 1 deutlich wird.

Bei Betrachtung der Subgruppe von Studienteilnehmern der Studie COMPLEMENT 1, die mindestens 65 Jahre alt waren, war der Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil noch stärker ausgeprägt [HR (95 %-KI): 4,64 (2,16; 9,98)].

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Eine Konsistenzprüfung konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.3 Nebenwirkungen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Endpunkt Nebenwirkungen

Anzahl Studien	**Studie**	**Ibrutinib**	**Chlor-ambucil**	**Obinutuzu-mab + Chlor ambucil**	**Rituxi-mab + Chlor ambucil**	**Ofatumu-mab + Chlor ambucil**
1	PCYC-1115-CA	●	●			
1	CLL11		●	●	●	
1	COMPLEMENT 1		●			●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur kann Abbildung 4-19, Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 entnommen werden.

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	**Operationalisierung**
PCYC-1115-CA	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.03 und Kodierung gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 17.1 • jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 • Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen • Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent*
CLL11	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0; Kodierung gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 16.0 • jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 • Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
	• Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent*
COMPLEMENT 1	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v3.0 und Kodierung gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) *System Organ Classes* (SOC's). • jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 • Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen • Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent*
NCI CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle:[43, 47, 65, 69, 70, 72, 75]	

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 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Nebenwirkungen* in RCT für indirekte Vergleiche.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1115-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CLL11	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
COMPLEMENT 1	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCYC-1115-CA

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden unverblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht maßgeblich von der ITT-Population unterscheidet (Ibrutinib-Arm: n = 135 (99,3 % der ITT-Population), Chlorambucil-Arm: n = 132 (99,3 % der ITT-Population)). Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

CLL11

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden unverblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht maßgeblich von der ITT-Population unterscheidet (Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm: n = 241 (101,3 % der ITT-Population), Chlorambucil-Arm: n = 116 (98,3% der ITT-Population), Rituximab + Chlorambucil-Arm: 225 (96,6 % der ITT-Population)). Ein Abgleich der Publikation Goede et al., 2014 [69] und Angaben auf clinicaltrials.gov [61] ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wechselten insgesamt 24 Studienteilnehmer der Chlorambucil-Gruppe in den Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm [74]. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip, geht hiermit eine Überschätzung des Therapieeffekts im Chlorambucil-Arm einher. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte gefunden.

Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

COMPLEMENT 1

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden unverblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) *System Organ Classes* (SOC's) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht maßgeblich von der ITT-Population unterscheidet (Ofatumumab + Chlorambucil-Arm: n = 217 (98,2 % der ITT-Population), Chlorambucil-Arm: n = 227 (110,5 % der ITT-Population)). Ein Abgleich der Publikation Hillmen et al., 2015 [47], Angaben auf clinicaltrials.gov [65] und des Studienberichts [70] ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-145: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche.

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert)**
PCYC-1115-CA, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			
Ibrutinib	135	89 (65,9)	1,85 (1,13; 3,03)
Chlorambucil	132	68 (51,5)	
CLL11, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil			
Obinutuzumab + Chlorambucil	241	175 (73)	2,65 (1,67; 4,2)
Chlorambucil	116	58 (50)	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil			
Rituximab + Chlorambucil	225	125 (56)	1,25 (0,8; 1,96)
Chlorambucil	116	58 (50)	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert)**
COMPLEMENT 1, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			
Gesamtpopulation COMPLEMENT 1			
Ofatumumab + Chlorambucil	217	109 (50)	1,3 (0,91; 1,93)
Chlorambucil	227	98 (43)	
Subgruppe Patienten ≥ 65 Jahre COMPLEMENT 1			
Ofatumumab + Chlorambucil	k. A.	87 (59)	1,29 (0,82; 1,93)
Chlorambucil	k. A.	79 (51)	
PCYC-1115-CA, UE, die zum Therapieabbruch führten			
Ibrutinib	135	14 (10,4)	0,32 (0,16; 0,66)
Chlorambucil	132	30 (22,7)	
CLL11, UE, die zum Therapieabbruch führten			
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil			
Obinutuzumab + Chlorambucil	241	33 (13,7)	0,99 (0,52; 1,89)
Chlorambucil	116	16 (13,8)	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil			
Rituximab + Chlorambucil	225	16 (7,1)	0,48 (0,23; 1,00)
Chlorambucil	116	16 (13,8)	
COMPLEMENT 1, UE, die zum Therapieabbruch führten			
Gesamtpopulation COMPLEMENT 1			
Ofatumumab + Chlorambucil	217	28 (13)	1,01 (0,58; 1,76)
Chlorambucil	227	29 (13)	

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)**	**UE n (%)**	**OR (95 %-KI); p-Wert)**
Subgruppe Patienten ≥ 65 Jahre COMPLEMENT 1			
Ofatumumab + Chlorambucil	k. A.	k. A.	0,96 (0,51; 1,8)
Chlorambucil	k. A.	k. A.	
PCYC-1115-CA, Therapieabbruch			
Ibrutinib	135	17 (12,5)	0,098 (0,05; 0,18)
Chlorambucil	132	79 (59,4)	
CLL11, Therapieabbruch			
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil			
Obinutuzumab + Chlorambucil	241	48 (19,9)	0,47 (0,29; 0,78)
Chlorambucil	116	40 (34,5)	
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil			
Rituximab + Chlorambucil	225	29 (12,9)	0,28 (0,16; 0,49)
Chlorambucil	116	40 (34,5)	
COMPLEMENT 1, Therapieabbruch			
Ofatumumab + Chlorambucil	217	74 (34,1)	0,62 (0,41; 0,94)
Chlorambucil	227	51 (22,0)	

CTC: *Common Terminology Criteria*; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Quelle: [43, 44, 63, 65, 69, 70, 72]

PCYC-1115-CA

Ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 trat bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger auf als bei Teilnehmern des Chlorambucil-Arms [OR (95 %-KI): 1,85 (1,13; 3,03)].

Ein Therapieabbruch aufgrund von UE fand statistisch signigfikant häufiger bei Teilnehmern des Chlorambucil-Arms statt als bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms [OR (95 %-KI): 0,32 (0,16; 0,66)]. Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Krankheitsprogression, Tod oder Widerruf des *informed Consent* erfolgte ebenfalls im Chlorambucil-Arm statistisch signifikant häufiger als im Ibrutinib-Arm [OR (95 %-KI): 0,10; 0,05; 0,18)].

CLL11

Obinutuzumab + Chlorambucil

Der Anteil an Studienteilnehmern mit jeglichem unerwünschten Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 war im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm mit 73 % höher als im Chlorambucil-Arm (50 %) [OR (95 %-KI): 2,56 (1,67; 4,2)].

Ein Therapieabbruch aufgrund von UE fand in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig statt [OR (95 %-KI): 0,99 (0,52; 1,89)]. Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Krankheitsprogression, Tod oder Widerruf des *informed Consent* war bei mehr Teilnehmern des Chlorambucil-Arms zu beobachten als bei Teilnehmern des Obinutuzumab + Chlorambucil-Arms [OR (95 %-KI): 0,47 (0,29; 0,78)].

Rituximab + Chlorambucil

Zwischen den Therapiearmen Rituximab + Chlorambucil und Chlorambucil Monotherapie bestand kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von UE CTC-Grad ≥ 3.

Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UE war im Chlorambucil-Arm häufiger zu beobachten als im Kombinations-Arm [OR (95 %-KI): 0,48 (0,23; 1,00)]. Auch ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Krankheitsprogression, Tod oder Widerruf des *informed Consent* war bei mehr Teilnehmern des Chlorambucil-Arms zu beobachten als bei Teilnehmern des Rituximab + Chlorambucil-Arms [OR (95 %-KI): 0,28 (0,16; 0,49)].

COMPLEMENT 1

In der Studie COMPLEMENT 1 trat im Ofatumumab + Chlorambucil-Arm bei 50 % der Teilnehmer ein unerwünschtes Ereignis ≥ CTC-Grad 3 auf. Mit einem Anteil von 43 % der Studienteilnehmer war das Auftreten eines solchen Ereignisses im Chlorambucil-Behandlungsarm etwas geringer [OR (95 %-KI): 1,33 (0,91; 1,93)]. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde allerdings nicht festgestellt. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich für die Subpopulation der Teilnehmer ≥ 65 Jahre [OR (95 %-KI): 1,29 (0,82; 1,93)].

In beiden Studienarmen wurde mit gleicher Häufigkeit (13 % der Teilnehmer) ein unerwünschtes Ereignis, dass zum Therapieabbruch führte, dokumentiert. Auch in der Subgrupppe der Teilnehmer, die mindestens 65 Jahre alt waren, war kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, zu verzeichnen.

Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Krankheitsprogression, Tod oder Widerruf des *informed Consent* war bei mehr Teilnehmern desOfatumumab + Chlorambucil-Arms zu beobachten als bei Teilnehmern des Chlorambucil-Arms [OR (95 %-KI): 0,62 (0,41; 0,94)].

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Homogenität der Ergebnisse

Ein direkter Vergleich der Studie PCYC-1115-CA mit den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 war nicht möglich, da sämtliche Studien unterschiedliche Interventionen beinhalteten. Aus diesem Grund wurden zwei indirekte Vergleiche über einen Brückenkomparator durchgeführt. Der gewählte Brückenkomparator war Chlorambucil.

Zwischen den eingeschlossenen Studien kann unter Betrachtung der Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine ähnliche Geschlechterverteilung und Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

In der Altersstruktur bestanden Unterschiede zwischen den Studien, da sowohl in der Studie CLL11 als auch in der Studie COMPLEMENT 1 Teilnehmer eingeschlossen waren die jünger als 65 Jahre waren, während in der Studie PCYC-1115-CA Teilnehmer mit einem Alter ≥ 65 Jahre eingeschlossen waren. Zudem waren in den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 Teilnehmer mit einer 17p-Deletion eingeschlossen, währen diese Deletion in der Studie PCYC-1115-CA zu den Ausschlusskriterien gehörte. Wann immer verfügbar, wurden für diese Charakteristika Daten von entsprechenden Subgruppen zur Berechnung des indirekten Vergleichs mit einbezogen.

Ergebnisse zu den Effekten

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt *Nebenwirkungen* aufgeführt.

Tabelle 4-146: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für *Nebenwirkungen.*

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI)
PCYC-1115-CA vs. CLL11, jegliches UE mit CTC-Grad ≥ 3		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,7 (0,35; 1,37)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,48 (0,75; 2,89)
PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1, jegliches UE mit CTC-Grad ≥ 3		
Gesamtpopulation COMLEMENT 1		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,39 (0,75; 2,58)
Subgruppe Patienten ≥ 65 Jahre COMPLEMENT 1		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,43 (0,74; 2,79)
PCYC-1115-CA vs. CLL11, UE, die zum Therapieabbruch führten		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,32 (0,12; 0,85)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,67 (0,24; 1,87)

Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI)
PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1, UE, die zum Therapieabbruch führten		
Gesamtpopulation COMPLEMENT 1		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,32 (0,13; 0,79)
Subgruppe Patienten ≥ 65 Jahre COMPLEMENT 1		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,33 (0,13; 0,87)
PCYC-1115-CA vs. CLL11, Therapieabbruch		
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,21 (0,09; 0,46)
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,35 (0,15; 0,81)
PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1, Therapieabbruch		
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,16 (0,08; 0,33)
Quelle: [75]		

PCYC-1115-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA traten seltener UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 auf, als im Obinutzumab + Chlorambucil-Arm der Studie CLL11. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Es bestand für Studienteilnehmer, die Ibrutinib bekamen, eine statistisch signifikant geringere Chance, die Studie aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* abzubrechen [OR (95 %-KI): 0,21 (0,09; 0,46)] oder die Studie aufgrund eines UE abzubrechen [OR (95 %-KI): 0,32 (0,12; 0,85)] als für Teilnehmer, die in der Studie CLL11 eine Obinutzumab + Chlorambucil-Therapie erhielten.

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Teilnehmer der Studie CLL11, die Rituximab + Chlorambucil erhielten, hatten seltener ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 als Teilnehmer der Studie PCYC-1115-CA, die Ibrutinib erhielten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* war bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant geringer als bei Teilnehmern des Rituximab + Chlorambucil-Arms der Studie CLL11 [OR (95 %-KI): 0,35 (0,15; 0,81)]. Auch ein Studienabbruch aufgrund von UE war im Ibrutinib-Arm geringer als im Rituximab + Chlorambucil-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant.

PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1

Es wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zwischen dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA und dem Ofatumumab + Chlorambucil-Arm beobachtet.

Im Ibrutinib-Arm kam es statistisch signifikant seltener zu Studienabbrüchen aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* [OR (95 %-KI): 0,16 (0,08; 0,33)] und zu Studienabbrüchen aufgrund von UE [OR (95 %-KI): 0,32 (0,13; 0,79)].

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Eine Konsistenzprüfung konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Für die Studie CLL11 wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter, 11q-Deletionsstatus, IgVH-Mutationsstatus und 17p-Deletionsstatus bereits im Rahmen der Adjustierung der Studienpopulation entsprechend der Patientencharakteristika der Studie PCYC-1115-CA in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 bis 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Für die Studie COMPLEMENT 1 wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter bereits in Abschnitt 4.3.2.1.3.2 mit einbezogen.

Weitere Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

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.

Nicht zutreffend

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*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-147: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-148: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-149: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4.3.2.1 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Nicht zutreffend

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 4.3.2.1 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*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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, 4.3.2.1 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.

Indirekter Vergleich PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11 und PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Mortalität

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1115-CA und CLL11 ergab für den Endpunkt *Gesamtüberleben* nach einem medianen *Follow*-up von 18 Monaten einen numerischen Vorteil für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung im Vergleich mit Teilnehmern der Studie CLL11 nach einer *Follow-up*-Zeit von 10-37 Monaten [HR (95 %-KI): 0,4 (0,1; 1,6)].

Bei Betrachtung des späteren Datenschnitts (28 Monate medianes *Follow-up*) der Studie PCYC-1115/1116-CA wurde ein Trend zugunsten von Obinutuzumab + Chlorambucil beobachtet, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Eine *Cross-Over*-Korrektur für die Studie PCYC-1115/1116-CA anhand RPSFT im Vergleich zum zweiten Datenschnitt der Studie CLL11 ergab ein *Hazard Ratio* von 0,64 [95 %-KI: 0,25; 1,62]. Vergleichbare Ergebnisse lieferten *Cross-over*-Korrekturen mittels RPSFT ohne *Recensoring*, IPE ohne *Recensoring* und IWCW. Mittels einer RPSFT-Analyse mit *Recensoring* wurde ein HR von 0,37 ermittelt [95 %-KI: 0,09; 1,44].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 einen Überlebensvorteil für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten. Die Behandlung mit Ibrutinib war bei Betrachtung des Datenschnitts nach 18 Monaten medianer *Follow-up*-Zeit im Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab in Kombination mit Chlorambucil mit einer Minderung des Sterberisikos um 75 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,25 (0,06; 0,97)].

Nach einem medianen *Follow-up* von 28 Monaten in der Studie PCYC-1115/1116-CA war trotz der potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrten Ergebnisse ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1115/1116-CA im Vergleich zur Studie CLL11 (erster Datenschnitt) zu beobachten [HR (95 %-KI): 0,67 (0,27; 1,64)].

Verschiedene *Cross-over*-Korrekturen für die Studie PCYC-1115/1116-CA ergaben einen Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Rituximab + Chlorambucil, der jedoch statistisch nicht signifikant war.

PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil

Ibrutinib zeigte gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in der ITT-Population [HR (95 %-KI): 0,18 (0,05; 0,67)]. Aufgrund der jüngeren Altersstruktur in der COMPLEMENT 1-Studie (31 % der Teilnehmer ≤ 65 Jahre) wird der Überlebensvorteil für Ibrutinib potenziell unterschätzt. Für die Studie COMPLEMENT 1 waren auf Basis der zugrunde liegenden Publikation für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Subgruppenergebnisse für Patienten ≥ 65 Jahre verfügbar, so dass eine adjustierte Auswertung für diese Variable nich möglich war.

Nach 28 Monaten *Follow-up* der Studie PCYC-1115-CA war weiterhin ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ibrutinib erkennbar [HR (95 %-KI): 0,48 (0,21; 1,15)].

Bei Berücksichtigung der *Cross-Over*-Ereignisse der Studie PCYC-1115/1116-CA anhand verschiedener *Cross-over*-Korrekturverfahren ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil.

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

PCYC-1115-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Der indirekte Vergleich ergab für den Endpunkt IRC bestimmtes *progressionsfreies Überleben* einen numerischen Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil [HR (95 %-KI): 0,85 (0,43; 1,67)]. Die durch die Therapie mit Ibrutinib hervorgerufene Verringerung des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 25 % war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei INV-Erhebung war der Vorteil für Ibrutinib deutlicher, jedoch erneut nicht statistisch signifikant.

Wurde nur die Subgruppe der Teilnehmer der Studie CLL11 betrachtet, die mindestens 65 Jahre alt waren, und somit in der Altersstruktur der Studie PCYC-1115-CA glichen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil [HR (95 %-KI): 0,41 (0,19; 0,89)]. Auch bei Berücksichtigung des 11q-Deletionsstatus profitierten Teilnehmer, die eine 11q-Deletion aufwiesen deutlich von einer Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,06 (0,01; 0,58)]. Wurden nur die Teilnehmer der Studie CLL11 betrachtet, die keine 17p-Deletion aufwiesen, und damit mit der Population der Studie PCYC-1115-CA vergleichbar waren, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Teilnehmer unter Ibrutinib-Therapie für das Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod als für Teilnehmer, die Obinutuzumab + Chlorambucil erhielten [HR (95 %-KI): 0,35 (0,16; 0,75)].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten einen Vorteil gegenüber Studienteilnehmern, die sich einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil unterzogen. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 65 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,35 (0,18; 0,67)]. Auch für sämtliche Subgruppen war ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil zu verzeichnen.

PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen den Studien PCYC-1115-CA (Hauptanalyse, 18 Monate medianes *Follow-up*) und COMPLEMENT 1 zeigten, dass für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib vorlag [HR (95 %-KI): 0,28 (0,15; 0,51)]. Für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung verringerte sich das Risiko des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 72 %.

Bei Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch Prüfärzte war der Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil noch ausgeprägter [HR (95 %-KI): 0,17 (0,08; 0,33)].

Morbidität – Gesamtansprechen

PCYC-1115-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* (Prüfarzt-erhoben) ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 einen Vorteil bezogen auf das Gesamtansprechen für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmer, die sich einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil unterzogen. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil mit einer höheren Ansprechrate verbunden [OR (95 %-KI): 1,59 (0,72; 3,52)].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Die Behandlung mit Ibrutinib führte zu einer höheren Ansprechrate (Prüfarzt-erhoben) als eine Therapie mit Rituximab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 2,54 (1,16; 5,55)] und damit zeigte sich für den Endpunkt *Gesamtansprechen* ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib gegenüber einer Kombinationstherapie mit Rituximab + Chlorambucil.

PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1

Studienteilnehmer erzielen unter Ibrutinib-Therapie eine signifikant höhere Ansprechrate als durch eine Behandlung mit Ofatumumab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 3,99 (1,94; 8,2)], wie anhand des indirekten Vergleichs zwischen Studien PCYC-1115-CA und COMPLEMENT 1 deutlich wird.

Bei Betrachtung der Subgruppe von Studienteilnehmern der Studie COMPLEMENT 1, die mindestens 65 Jahre alt waren, war der Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil noch stärker ausgeprägt [HR (95 %-KI): 4,64 (2,16; 9,98)].

Nebenwirkungen

PCYC-1115-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil

Im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA traten seltener UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 auf, als im Obinutzumab + Chlorambucil-Arm der Studie CLL11. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Es bestand für Studienteilnehmer, die Ibrutinib bekamen, eine statistisch signifikant geringere Chance, die Studie aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* abzubrechen [OR (95 %-KI): 0,21 (0,09; 0,47)] oder die Studie aufgrund eines UE abzubrechen [OR (95 %-KI): 0,32 (0,12; 0,87)] als für Teilnehmer, die in der Studie CLL11 eine Obinutzumab + Chlorambucil-Therapie erhielten.

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Teilnehmer der Studie CLL11, die Rituximab + Chlorambucil erhielten, hatten seltener ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 als Teilnehmer der Studie PCYC-1115-CA, die Ibrutinib erhielten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* war bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant geringer als bei Teilnehmern des Rituximab + Chlorambucil-Arms der Studie CLL11 [OR (95 %-KI): 0,35 (0,15; 0,81)]. Auch ein Studienabbruch aufgrund von UE war im Ibrutinib-Arm geringer als im Rituximab + Chlorambucil-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant.

PCYC-1115-CA vs. COMPLEMENT 1

Es wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zwischen dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA und dem Ofatumumab + Chlorambucil-Arm beobachtet.

Im Ibrutinib-Arm kam es statistisch signifikant seltener zu Studienabbrüchen aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* [OR (95 %-KI): 0,16 (0,08; 0,33)] und zu Studienabbrüchen aufgrund von UE [OR (95 %-KI): 0,32 (0,13; 0,79)].

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den Wirkstoff Ibrutinib soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bewertet werden.

Vom G-BA wurden mehrere Teilpopulationen unterschieden, die Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für welche daher unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig anzusehen sind [1] (Tabelle 4-151).

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen soll im vorliegenden Dossier anhand der in Tabelle 4-151 genannten randomisierten, kontrollierten Studien bewertet werden.

Tabelle 4-151: CLL Patientenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und zur Nutzenbewertung herangezogene Studien

Patientenpopulation		**Zweckmäßige Vergleichstherapie**	**Studie**
Erstlinien-Therapie der CLL			
1	FCR angezeigt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)	-
2	FCR nicht angezeigt	Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus	• PCYC-1115/1116-CA • CLL11[a] • COMPLEMENT 1[a]
3	Chemo-Immuntherapie ungeeignet, keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation	Best-Supportive-Care (BSC)	• PCYC-1115/1116-CA Gesamtpopulation und „no go“-Population
a: Die Studie wird im Rahmen eines indirekten Vergleichs gegenüber der Studie PCYC-1115-CA für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.			

Die Studien PCYC-1115/1116-CA sind aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu beurteilen.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studien PCYC-1115-CA und PCYC-1116-CA wurde anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft und im Dossier dargestellt (Tabelle 4-158, Tabelle 4-159 und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden in der Studie PCYC-1115-CA teilweise unverblindet, teilweise anhand eines unabhängigen Prüfkomitees (IRC) erhoben. Es wurden Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* dargestellt. Die Endpunkte bzw. ihre Erhebungsinstrumente sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2). In der Studie PCYC-1116-CA wurden sämtliche Endpunkte unverblindet erhoben. Für diese Studie wird lediglich der Endpunkt der Nutzendimension *Mortalität* dargestellt, da weitere Ergebnisse aufgrund des laufenden Status der Studie nicht verfügbar waren.

Für die Population 2 wurde eine Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib im indirekten Vergleich zu mehreren Chemo-Immuntherapie-Regimen durchgeführt. Hierfür wurde die Studie PCYC-1115-CA sowie die Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 herangezogen.

Die Studie COMPLEMENT 1 ist aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Ofatumumab zu beurteilen.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studie COMPLEMENT 1 wurde anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft und im Dossier dargestellt (Tabelle 4-160 und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenziel auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie CLL11 ist ebenfalls aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab und Chlorambucil + Rituximab zu beurteilen.

Auch für die Studie CLL11 wurde das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studie anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft und im Dossier dargestellt (Tabelle 4-161 und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Für die vorliegende Population 3 (Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind) wird die Teilpopulation der Patienten ≥ 80 (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min der Studie PCYC-1115 als primär relevant für die Nutzenbewertung angesehen. Dies ist darin begründet, dass Chlorambucil vor allem für diese Patienten infrage kommt. Somit kann für diese Teilpopulation mit einer größeren Sicherheit davon ausgegangen werden, dass Chlorambucil die optimierte Therapie darstellt, als für Patienten, die nicht dieser Teilpopulation angehören. Allerdings kann Chlorambucil auch teilweise für Patienten infrage kommen, die nicht dieser Teilpopulation angehören und damit auch für solche Patienten eine optimierte Therapieoption darstellen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher bei Hinweisen auf Effektmodifikation zwischen den Teilpopulationen nur die Teilpopulation Patienten ≥ 80 (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min, ansonsten die Gesamtpopulation betrachtet.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) als Einzelsubstanz bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden in den dem Dossier zugrunde liegenden Studien weiter operationalisiert.

Die Bewertung erfolgte auf der Basis der Studien PCYC-1115-CA, PCYC-1116-CA sowie mit Hilfe von indirekten Vergleichen mit den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1.

Population 1

Es werden keine Daten im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Die Vorlage indirekter Evidenz über einen adjustierten Vergleich ist zurzeit ebenfalls nicht möglich, da im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche keine vergleichende Studie von Chlorambucil als Brückenkomparator mit FCR identifiziert werden konnte.

Population 2

Da keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der festgelegten zVT existieren, erfolgt die Bewertung dieser Teilpopulation auf Basis adjustierter indirekter Vergleiche, in dem Ibrutinib (PCYC-1115/1116-CA) über den Brückenkomparator Chlorambucil gegenüber den folgenden von der zVT umfassten chemo-immuntherapeutischen Interventionen verglichen wird:

- Obinutuzumab + Chlorambucil (CLL11)
- Rituximab + Chlorambucil (CLL11)
- Ofatumumab + Chlorambucil (COMPLEMENT 1)

Die vorgelegten indirekte Vergleiche wurden nach der Bucher-Methodik adjustiert, was laut IQWiG Methodenpapier eine valide Methodik darstellt.

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 2 (adjustierter indirekter Vergleich PCYC-1115/1116-CA Gesamtpopulation vs. CLL11 und COMPLEMENT 1)

Endpunkt		**Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)**	**Zusatz-nutzen**
Mortalität (Gesamtüberleben)			
Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil [a]			**be-trächtlich**
Adjustierter indir.Vergleich	18 Monate FU	HR: 0,4; 95 %-KI: (0,1; 1,6)	
Adjustierter indir.Vergleich	28 Monate FU	HR: 1,08; 95 %-KI: (0,42; 2,76)	
Adjustierter indir.Vergleich	28 Monate, CO-Korrektur RPSFT	HR: 0,64; 95 %-KI: (0,25; 1,62)	
Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	18 Monate FU	HR: 0,25; 95 %-KI: (0,06; 0,97)	
Adjustierter indir.Vergleich	28 Monate FU	HR: 0,67; 95 %-KI: (0,27; 1,64)	

Endpunkt		Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)	Zusatz-nutzen
Adjustierter indir.Vergleich	28 Monate, CO-Korrektur RPSFT	HR: 0,5; 95 %-KI: (0,2; 1,25)	
Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil [b]			
Adjustierter indir.Vergleich	18 Monate FU	HR: 0,18; 95 %-KI: (0,05; 0,67)	
Adjustierter indir.Vergleich	28 Monate FU	HR: 0,48; 95 %-KI: (0,21; 1,15)	
Adjustierter indir.Vergleich	28 Monate, CO-Korrektur RPSFT	HR: 0,33; 95 %-KI: (0,13; 0,82)	
Morbidität (PFS)			
Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil [a]			**be-trächtlich**
Adjustierter indir.Vergleich	IRC	HR: 0,85; 95 %-KI: (0,43; 1,67)	
Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	≥ 65 Jahre (CLL11)	HR: 0,41; 95 %-KI: (0,19; 0,89)	
Adjustierter indir.Vergleich	ohne del17p (CLL11)	HR: 0,35; 95 %-KI: (0,16; 0,75)	
Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	IRC	HR: 0,35; 95 %-KI: (0,18; 0,67)	
Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	≥ 65 Jahre (CLL11)	HR: 0,19; 95 %-KI: (0,09; 0,41)	
Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	ohne del17p (CLL11)	HR: 0,2; 95 %-KI: (0,1; 0,43)	
Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	IRC	HR: 0,28; 95 %-KI: (0,15; 0,51)	
Morbidität (Gesamtansprechen)			
Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil [a]			**be-trächtlich**
Adjustierter indir.Vergleich	INV	OR: 1,59; 95 %-KI: (0,72; 3,52)	
Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	INV	OR: 2,54; 95 %-KI: (1,16; 5,55)	

Endpunkt		Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)	Zusatz-nutzen
Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil [b]			
Adjustierter indir.Vergleich	IRC	OR: 3,99; 95 %-KI: (1,94; 8,2)	
Adjustierter indir.Vergleich	≥ 65 Jahre (COMPLEMENT 1)	OR: 4,64; 95 %-KI: (2,16; 9,98)	
Nebenwirkungen (jegliches UE ≥ CTC-Grad 3)			
Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil [a]			**be-trächtlich**
Adjustierter indir.Vergleich	Safety-Population	OR: 0,7; 95 %-KI: (0,35; 1,37)	
Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	Safety-Population	OR: 1,48 ; 95 %-KI: (0,75; 2,89)	
Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil [b]			
Adjustierter indir.Vergleich	Safety-Population	OR: 1,39; 95 %-KI: (0,75; 2,58)	
Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil [b]			
Adjustierter indir.Vergleich	≥ 65 Jahre (COMPLEMENT 1)	OR: 1,43; 95 %-KI: (0,74; 2,79)	
Nebenwirkungen (UE, die zum Therapieabbruch führten)			
Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil [a]			**be-trächtlich**
Adjustierter indir.Vergleich	Safety-Population	OR: 0,32; 95 %-KI: (0,12; 0,85)	
Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	Safety-Population	OR: 0,67 ; 95 %-KI: (0,24; 1,87)	
Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil [b]			
Adjustierter indir.Vergleich	Safety-Population	OR: 0,32 ; 95 %-KI: (0,13; 0,79)	
Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil [b]			
Adjustierter indir.Vergleich	≥ 65 Jahre (COMPLEMENT 1)	OR: 0,33 ; 95 %-KI: (0,13; 0,87)	
Nebenwirkungen (Therapieabbruch)			
Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil [a]			**be-trächtlich**
Adjustierter indir.Vergleich	ITT-Population	OR: 0,21 ; 95 %-KI: (0,09; 0,46)	

Endpunkt		Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist (Population 2)	Zusatz-nutzen
Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil [a]			
Adjustierter indir.Vergleich	ITT-Population	OR: 0,35 ; 95 %-KI: (0,15; 0,81)	
Ibrutinib gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil [b]			
Adjustierter indir.Vergleich	ITT-Population	OR: 0,16 ; 95 %-KI: (0,08; 0,33)	

a: Indirekter Vergleich zwischen den Studien PCYC-1115-CA und CLL11 über den Brückenkomparator Chlorambucil.
b: Indirekter Vergleich zwischen den Studien PCYC-1115-CA und COMPLEMENT 1 über den Brückenkomparator Chlorambucil.
CO: *Corss-over*; FU: *Follow-up*; HR: *Hazard* Ratio; INV: *Investigator*; IRC: *Independent Review Committee*; OR: *Odds Ratio*; RPSFT: *Rank-Preserving Structural Failure Time*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität (Gesamtüberleben)

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil:

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien PCYC-1115-CA und CLL11 ergab für den Endpunkt *Gesamtüberleben* nach einem medianen *Follow*-up von 18 Monaten einen numerischen Vorteil für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung im Vergleich mit Teilnehmern der Studie CLL11 nach einer *Follow-up*-Zeit von 10-37 Monaten [HR (95 %-KI): 0,4 (0,1; 1,6)].

Bei Betrachtung des späteren Datenschnitts (28 Monate medianes *Follow-up*) der Studie PCYC-1115/1116-CA wurde ein Trend zugunsten von Obinutuzumab + Chlorambucil beobachtet, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Eine *Cross-Over*-Korrektur für die Studie PCYC-1115/1116-CA anhand RPSFT im Vergleich zum zweiten Datenschnitt der Studie CLL11 ergab ein *Hazard Ratio* von 0,64 [95 %-KI: 0,25; 1,62]. Vergleichbare Ergebnisse lieferten *Cross-over*-Korrekturen mittels RPSFT ohne *Recensoring*, IPE ohne *Recensoring* und IWCW. Mittels einer RPSFT-Analyse mit *Recensoring* wurde ein HR von 0,37 ermittelt [95 %-KI: 0,09; 1,44].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil:

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 einen Überlebensvorteil für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten. Die Behandlung mit Ibrutinib war bei Betrachtung des Datenschnitts nach 18 Monaten medianer *Follow-up*-Zeit im Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab in Kombination mit Chlorambucil mit einer Minderung des Sterberisikos um 75 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,25 (0,06; 0,97)].

Nach einem medianen *Follow-up* von 28 Monaten in der Studie PCYC-1115/1116-CA war trotz der potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrten Ergebnisse ein Vorteil für die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1115/1116-CA im Vergleich zur Studie CLL11 (erster Datenschnitt) zu beobachten [HR (95 %-KI): 0,67 (0,27; 1,64)].

Verschieden *Cross-over*-Korrekturen für die Studie PCYC-1115/1116-CA ergaben einen Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Rituximab + Chlorambucil, der jedoch statistisch nicht signifikant war.

PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil:

Ibrutinib zeigte gegenüber Ofatumumab + Chlorambucil einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in der ITT-Population [HR (95 %-KI): 0,18 (0,05; 0,67)]. Aufgrund der jüngeren Altersstruktur in der COMPLEMENT 1-Studie (31 % der Teilnehmer ≤ 65 Jahre) wird der Überlebensvorteil für Ibrutinib potenziell unterschätzt. Für die Studie COMPLEMENT 1 waren auf Basis der zugrunde liegenden Publikation für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Subgruppenergebnisse für Patienten ≥ 65 Jahre verfügbar, so dass eine adjustierte Auswertung für diese Variable nich möglich war.

Nach 28 Monaten *Follow-up* der Studie PCYC-1115/1116-CA war weiterhin ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ibrutinib erkennbar [HR (95 %-KI): 0,48 (0,21; 1,15)].

Bei Berücksichtigung der *Cross-Over*-Ereignisse der Studie PCYC-1115/1116-CA anhand verschiedener *Cross-over*-Korrekturverfahren ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil:

Der indirekte Vergleich ergab für den Endpunkt IRC bestimmtes *progressionsfreies Überleben* einen numerischen Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil. [HR (95 %-KI): 0,85 (0,43; 1,67)]. Die durch die Therapie mit Ibrutinib hervorgerufene Verringerung des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 25 % war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei INV-Erhebung war der Vorteil für Ibrutinib deutlicher, jedoch erneut nicht statistisch signifikant.

Wurde nur die Subgruppe der Teilnehmer der Studie CLL11 betrachtet, die mindestens 65 Jahre alt waren, und somit in der Altersstruktur der Studie PCYC-1115-CA glichen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gegenüber Obinutuzumab + Chlorambucil, [HR (95 %-KI): 0,41 (0,19; 0,89)]. Auch bei Berücksichtigung des 11q-Deletionsstatus profitierten Teilnehmer, die eine 11q-Deletion aufwiesen deutlich von einer Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,06 (0,01; 0,58)]. Wurden nur die Teilnehmer der Studie CLL11 betrachtet, die keine 17p-Deletion aufwiesen, und damit mit der Population der Studie PCYC-1115-CA vergleichbar waren, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Teilnehmer unter Ibrutinib-Therapie für das Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod als für Teilnehmer, die Obinutuzumab + Chlorambucil erhielten [HR (95 %-KI): 0,35 (0,16; 0,75)].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten einen Vorteil gegenüber Studienteilnehmern, die sich einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil unterzogen. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 65 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,35 (0,18; 0,67)]. Auch für sämtliche Subgruppen war ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib gegenüber Rituximab + Chlorambucil zu verzeichnen.

<u>PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1</u>

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil:

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen den Studien PCYC-1115-CA (Hauptanalyse, 18 Monate medianes *Follow-up*) und COMPLEMENT 1 zeigten, dass für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib vorlag [HR (95 %-KI): 0,28 (0,15; 0,51)]. Für Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung verringerte sich das Risiko des Eintretens eines Progressionsereignisses oder Tod um 72 %.

Bei Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch Prüfärzte war der Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil noch ausgeprägter [HR (95 %-KI): 0,17 (0,08; 0,33)].

Gesamtansprechen

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil:

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* (INV-erhoben) ergab der indirekte Vergleich zwischen der Studie PCYC-1115-CA und CLL11 einen Vorteil bezogen auf das Gesamtansprechen für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmer, die sich einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil unterzogen. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil mit einer höheren Ansprechrate verbunden [OR (95 %-KI): 1,59 (0,72; 3,52)].

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil:

Die Behandlung mit Ibrutinib führte zu einer höheren Ansprechrate (INV-erhoben) als eine Therapie mit Rituximab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 2,54 (1,16; 5,55)] und damit zeigte sich für den Endpunkt *Gesamtansprechen* ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib gegenüber einer Kombinationstherapie mit Rituximab + Chlorambucil.

PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil:

Studienteilnehmer erzielen unter Ibrutinib-Therapie eine signifikant höhere Ansprechrate als durch eine Behandlung mit Ofatumumab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 3,99 (1,94; 8,2)], wie anhand des indirekten Vergleichs zwischen Studien PCYC-1115-CA und COMPLEMENT 1 deutlich wird.

Bei Betrachtung der Subgruppe von Studienteilnehmern der Studie COMPLEMENT 1, die mindestens 65 Jahre alt waren, war der Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab + Chlorambucil noch stärker ausgeprägt [HR (95 %-KI): 4,64 (2,16; 9,98)].

Nebenwirkungen

PCYC-1115/1116-CA vs. CLL11

Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil:

Im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA traten seltener UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 auf, als im Obinutzumab + Chlorambucil-Arm der Studie CLL11. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Es bestand für Studienteilnehmer, die Ibrutinib bekamen, eine statistisch signifikant geringere Chance, die Studie aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* abzubrechen [OR (95 %-KI): 0,21 (0,09; 0,46)] oder die Studie aufgrund eines UE abzubrechen [OR (95 %-KI): 0,32 (0,12; 0,85)] als für Teilnehmer, die in der Studie CLL11 eine Obinutzumab + Chlorambucil-Therapie erhielten.

Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil:

Teilnehmer der Studie CLL11, die Rituximab + Chlorambucil erhielten, hatten seltener ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 als Teilnehmer der Studie PCYC-1115-CA, die Ibrutinib erhielten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* war bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant geringer als bei Teilnehmern des Rituximab + Chlorambucil-Arms der Studie CLL11 [OR (95 %-KI): 0,35 (0,15; 0,81)]. Auch ein Studienabbruch aufgrund von UE war im Ibrutinib-Arm geringer als im Rituximab + Chlorambucil-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant.

PCYC-1115/1116-CA vs. COMPLEMENT 1

Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil:

Es wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zwischen dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1115-CA und dem Ofatumumab + Chlorambucil-Arm beobachtet.

Im Ibrutinib-Arm kam es statistisch signifikant seltener zu Studienabbrüchen aufgrund von UE, Tod, Krankheitsprogression oder Widerruf des *informed Consent* [OR (95 %-KI): 0,16 (0,08; 0,33)] und zu Studienabbrüchen aufgrund von UE [OR (95 %-KI): 0,32 (0,13; 0,79)].

Population 3

Anhand von Subgruppenanalysen wurde festgestellt, ob für den jeweiligen Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population (Studienteilnehmer ≥ 80 Jahre (unabhängig von der Nierenfunktion) oder ≥ 75 Jahre mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min) vorlag. In den Fällen, in denen keine Effektmodifikation vorlag, wird der Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation, ansonsten auf Basis der „no go“-Population bewertet. In der folgenden Tabelle werden daher die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Ergebnis des Interaktionstests berichtet.

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Population 3 (PCYC-1115/1116-CA, Gesamtpopulation, „no go“-Population)

Endpunkt		**Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)**		**Zusatznutzen**
Mortalität (Gesamtüberleben)				
Gesamtpopulation				**beträchtlich**
ITT	18 Monate	HR: 0,16; 95 %-KI: (0,048; 0,56); p = 0,001		
ITT	28 Monate	HR: 0,44; 95 %-KI: (0,21; 0,92); p = 0,024[a]		
Zensierung bei CO	28 Monate	HR: 0,33; 95 %-KI: (0,15; 0,71); p = 0,0031[a]		
CO-Korrektur RPSFT	28 Monate	HR: 0,296; 95 %-KI: (0,12; 0,72); p = 0,0070[b]		
Morbidität (PFS)				
Gesamtpopulation				**erheblich**
IRC		Median: n. e. vs. 18,9 Monate HR: 0,16; 95 %-KI: (0,091; 0,28); p < 0,0001		
Morbidität (Gesamtansprechen)				
„no go“-Population				**beträchtlich**
IRC		Häufigkeit: 90,0 % vs. 29,3 % OR: 24,72; 95 %-KI: (6,21; 98,35); p < 0,0001		
Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)				
Symptom		**Verbess. ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlecht. ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**gering**
Gesamtpopulation				
Gewichtsverlust		3,92 (0,37; 42,19); 0,26 1,46 (0,63; 3,38); 0,38	n. b. n. b.	
Fatigue		2,51 (0,94; 6,72); 0,067 1,29 (0,86; 1,95); 0,22	n. b. n. b.	

Endpunkt	Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)		Zusatznutzen
Anorexie[a]	4,29 (0,37; 50,19); 0,25 1,48 (0,50; 4,36); 0,48	n. b. n. b.	
Nachtschweiß[a]	4,25 (0,84; 21,54); 0,081 1,64 (0,93; 2,90); 0,091	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	n. b. 2,006 (0,77; 5,20); 0,15	n. b. n. b.	
Fieber	n. b. n. b.	n. b. n. b.	
Symptom	**Verbess. ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschl. ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
„no go“-Population			
Anorexie	n. b. 7,62 (0,75; 77,12); 0,085	n. b. n. b.	
Nachtschweiß	n. b. 5,06 (1,30; 19,62); 0,019	n. b. n. b.	
Morbidität (EORTC Symptomskalen)			
Skala	**Anstieg 10 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Senkung 10 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Gesamtpopulation			
Fatigue	0,63 (0,38; 1,030); 0,065 0,67 (0,49; 0,92); 0,012	1,76 (1,075; 2,87); 0,024[c] 1,29 (0,94; 1,76); 0,12[c]	
Übelkeit und Erbrechen	0,53 (0,32; 0,85); 0,0092[a] 0,54 (0,38; 0,77); 0,0006[a]	0,76 (0,38; 1,52); 0,44 0,73 (0,39; 1,39); 0,34	
Schmerz	1,51 (0,92; 2,47); 0,10 1,053 (0,77; 1,44); 0,74	1,18 (0,71; 1,96); 0,52 1,092 (0,72; 1,65); 0,68	**gering**
Dyspnoe	0,91 (0,56; 1,48); 0,69 0,75 (0,51; 1,091); 0,13	1,26 (0,76; 2,08); 0,37 1,15 (0,76; 1,71); 0,51	
Insomnie	1,15 (0,71; 1,86); 0,57 0,97 (0,68; 1,39); 0,87	0,93 (0,58; 1,52); 0,78 0,89 (0,62; 1,29); 0,55	
Appetitlosigkeit	0,67 (0,41; 1,083); 0,10 0,66 (0,46; 0,93); 0,018	1,22 (0,71; 2,11); 0,47 1,14 (0,71; 1,88); 0,60	

Endpunkt	Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)		Zusatznutzen
Obstipation	1,065 (0,65; 1,76); 0,81 0,81 (0,54; 1,22); 0,32	0,97 (0,55; 1,73); 0,92 0,93 (0,56; 1,55); 0,78	
Diarrhö	1,99 (1,22; 3,24); 0,0058 1,49 (1,039; 2,15); 0,030	0,898 (0,41; 1,99); 0,79 0,87 (0,41; 1,85); 0,72	
Finanzielle Schwierigkeiten	1,49 (0,90; 2,48); 0,12 1,13 (0,74; 1,71); 0,57	1,077 (0,58; 2,012); 0,82 0,99 (0,56; 1,75); 0,97	
„no go“-Population			
Fatigue	0,55 (0,22; 1,40); 0,21[d] 0,58 (0,34; 0,99); 0,048[d]	3,053 (1,21; 7,71); 0,018 1,90 (1,063; 3,40); 0,030	
Übelkeit und Erbrechen	1,050 (0,44; 2,51); 0,91 0,76 (0,41; 1,42); 0,39	0,65 (0,17; 2,50); 0,53[d] 0,62 (0,18; 2,22); 0,47[d]	
Morbidität (EQ-5D-5L)			
EQ-5D-5L	**Verbesserung 7 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung 7 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Gesamtpopulation			
VAS	1,54 (0,95; 2,50); 0,079 1,15 (0,83; 1,59); 0,39	0,79 (0,48; 1,28); 0,34 0,77 (0,56; 1,057); 0,11	
Utility Score	1,69 (1,041; 2,73); 0,034 1,31 (0,93; 1,84); 0,12	0,95 (0,58; 1,54); 0,83 0,80 (0,58; 1,093); 0,16	**beträchtlich**
EQ-5D-5L	**Verbesserung 12 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung 12 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Gesamtpopulation			
VAS	1,48 (0,91; 2,42); 0,11 1,14 (0,78; 1,66); 0,51	0,73 (0,45; 1,19); 0,21 0,65(0,44; 0,95); 0,026	
Morbidität (Hämatologische Verbesserung)			
Hämatologische Verbesserung	**OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**		
Gesamtpopulation			
ANC	4,20 (2,18; 8,12); < 0,0001 3,21 (1,76; 5,85); < 0,0001		**beträchtlich**
Hämoglobin	3,29 (1,92; 5,65); < 0,0001 2,162 (1,374; 3,403); 0,0006		

Endpunkt	Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)		Zusatznutzen
Thrombozyten	2,94 (1,53; 5,67); 0,0013 2,261 (1,236; 4,127); 0,0063		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)			
	Verbesserung 3 P. **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung 3 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**nicht belegt**
Gesamtpopulation			
FACIT-Fatigue	1,41 (0,87; 2,29); 0,17[c] 1,079 (0,77; 1,48); 0,64[c]	0,67 (0,40; 1,12);0,12 0,75 (0,56; 1,009); 0,058	
„no go“-Population			
FACIT-Fatigue	3,62 (1,38; 9,47); 0,0088 1,63 (0,92; 2,87); 0,092	0,52 (0,20; 1,40); 0,2[d] 0,58 (0,34; 0,98); 0,041[d]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)			
Skala	**Verbesserung 10 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung 10 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**beträchtlich**
Gesamtpopulation			
allgemeiner Gesundheitszustand	1,64 (1,01; 2,66); 0,046[c] 1,21 (0,87; 1,68); 0,26[c]	0,82 (0,50; 1,32); 0,41 0,77 (0,56; 1,056); 0,10	
Rollenfunktion	0,99 (0,61; 1,61); 0,98 0,92 (0,63; 1,33); 0,65	1,01 (0,61; 1,64); 0,99 0,94 (0,69; 1,28); 0,70	
emotionales Befinden	1,43 (0,86; 2,36); 0,17 1,18 (0,79; 1,77); 0,42	0,88 (0,54; 1,42); 0,60 0,73 (0,51; 1,053); 0,093	
physische Funktion	1,23 (0,76; 2,01); 0,40 1,073 (0,74; 1,56); 0,72	0,90 (0,56; 1,45); 0,67 0,86 (0,62; 1,20); 0,38	
kognitive Funktion	0,96 (0,59; 1,57); 0,88 0,88 (0,60; 1,29); 0,52	1,038 (0,64; 1,69); 0,88 0,86 (0,63; 1,18); 0,35	
soziale Funktion	1,071 (0,64; 1,79); 0,79 1,027 (0,67; 1,57); 0,90	0,81 (0,497; 1,32); 0,398 0,78 (0,57; 1,059); 0,11	
„no go“-Population			
allgemeiner Gesundheitszustand	3,29 (1,32; 8,25); 0,011 1,76 (0,96; 3,21); 0,068	0,63 (0,26; 1,55); 0,32[d] 0,61 (0,35; 1,082); 0,092[d]	
Skala	**Verbesserung 20 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung 20 P.** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	

Endpunkt	Patienten mit unbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist (Population 3)		Zusatznutzen
Gesamtpopulation			
Allgemeiner Gesundheitszustand	1,62 (0,96; 2,71); 0,068 1,30 (0,85; 1,99); 0,23	0,72 (0,43; 1,19); 0,20 0,65 (0,43; 0,98); 0,038	
emotionales Befinden	1,86 (1,056; 3,29); 0,032	1,039 (0,62; 1,75); 0,89	
	1,53 (0,93; 2,52); 0,093	0,76 (0,49; 1,18); 0,23	
physische Funktion	1,85 (1,033; 3,33); 0,039	1,029 (0,63; 1,69); 0,91	
	1,51 (0,895; 2,53); 0,12	0,895 (0,60; 1,33); 0,58	
Nebenwirkungen			
UE	**OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**		**erheblich**
Gesamtpopulation			
jegliches UE	4,29 (0,89; 20,595); 0,069 1,24 (0,95; 1,61); 0,11		
jegliches SUE	2,062 (1,22; 3,48); 0,0066 1,12 (0,71; 1,76); 0,64		
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,39 (0,198; 0,78); 0,0078 0,26 (0,13; 0,52); 0,0002		
UE, die zum Tod führten	0,73 (0,16; 3,31); 0,68 0,63 (0,14; 2,84); 0,55		
jegliches UE Grad 3+4	1,87 (1,14; 3,042); 0,013 0,99 (0,71; 1,39); 0,96		
jegliches UE ≥ Grad 3	1,82 (1,11; 2,98); 0,017 0,97 (0,70; 1,35); 0,86		

a: Entnommen aus [59]
b: Entnommen aus [3]
c: Der Zusatznutzen wird für diesen Endpunkt/dieses Symptom auf Grundlage der „no go“-Population bewertet. Eine Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgt an dieser Stelle aus Gründen der Vollständigkeit.
d: Der Zusatznutzen wird für diesen Endpunkt/dieses Symptom auf Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Eine Darstellung der Ergebnisse der „no go“-Population erfolgt an dieser Stelle aus Gründen der Vollständigkeit.

ANC: *Absoulte Neutrophil Count*; CO: *Cross-over*; HR: *Hazard Ratio*; IRC: *Independent Review Committee*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RPSFT: *Rank-Preserving Structural Failure Time*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität (Gesamtüberleben)

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population, weshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation zusammenfassend dargestellt wurden.

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. In beiden Therapiearmen wurde zum Zeitpunkt der ersten Analyse nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 18 Monaten das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Chlorambucil mit einer Verringerung des Sterberisikos um 83,7 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,163 (0,048 - 0,558); p < 0,001]. Zu diesem Zeitpunkt waren 25 % der Studienteilnehmer (n = 33) aus dem Chlorambucil-Arm in den Ibrutinib-Arm gewechselt, so dass der oben angegebene Überlebensvorteil als Unterschätzung anzusehen ist.

Nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 28 Monaten zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %)-KI: 0,441 (0,21; 0,92); p = 0,024]. Wurden Teilnehmer des Chlorambucil-Arms, die in den Ibrutinib-Arm wechselten zum Zeitpunkt des *Cross-overs* zensiert, wurde ein *Hazard Ratio* von 0,33 [95 %-KI: 0,15; 0,71; p = 0,0031] erreicht. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine *Cross-over*-Korrektur durch eine RPSFT-Analyse ohne *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,296 (0,12; 0,72)], durch eine RPSFT-Analyse mit *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,173 (0,048; 0,62)], durch eine IPE-Analyse ohne *Recensoring* [HR (95 %-KI): 0,304 (0,13; 0,72); p = 0,0070] sowie durch eine IPCW-Analyse [HR (95 %-KI): 0,31 (0,15; 0,63); p = 0,0013] [3]. Die über die Analysen hinweg konsistenten Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie mit Ibrutinib mit einer Verringerung des Sterberisikos um bis zu 70 % verbunden ist.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Aufgrund fehlender Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population wurden primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Bezogen auf den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (IRC-erhoben) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 83,9 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,161 (0,091; 0,283); p < 0,0001]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde dabei für die Ibrutinib-Population das mediane PFS nicht erreicht, wohingegen unter den Chlorambucil-Studienteilnehmern ein medianes PFS von 18,9 Monaten beobachtet wurde.

Gesamtansprechen

Da die Subgruppenanalyse einen Hinweis auf Effektmodifikation ergab, wurde für die Bewertung des Zusatznutzens primär die „no go“-Population betrachtet.

Bezogen auf den Endpunkt Gesamtansprechen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Chlorambucil. Die Gesamtansprechrate lag mit 90,0 % im Interventions-Arm deutlich über dem Wert der Kontroll-Gruppe (29,3 %) [OR (24,72 (6,21; 98,35); p < 0,0001]. Bei Studienteilnehmer im Ibrutinib-Arm wurde zudem eine höhere Gesamtansprechrate inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose beobachtet [92,5 vs. 29,3 %; OR (95 %-KI): 38,08 (7,76; 186,79); p < 0,0001].

Krankheitsbezogene Symptome

Für den Endpunkt krankheitsbezogene Symptome wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population ermittelt. Demzufolge wurden für die Symptome *Nachtschweiß* und *Anorexie* primär die Ergebnisse der „no go“-Population herangezogen.

In der „no go“-Population war im Ibrutinib-Arm häufiger als im Chlorambucil-Arm eine Verbesserung um mindestens ein Grad für die Symptome Fatigue, Gewichtsverlust, Anorexie, Nachtschweiß und Bauchschmerzen zu beobachten. Für das Symptom *Nachtschweiß* war die Zeit bis zur Verbesserung für Studienteilnehmer der „no go“-Population des Ibrutinib-Arms signifikant kürzer als für Teilnehmer des Chlorambucil-Arms [HR (95 %-KI): 5,057 (1,30; 19,62); p = 0,019].

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Subgruppenanalyse der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 ergaben Hinweise auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population bei den Symptomen *Übelkeit und Erbrechen* und *Fatigue*. Für diese beiden Symptome wurden die Ergebnisse der „no go“-Population gesondert betrachtet.

Compliance

Die *Compliance*-Rate bezogen auf die Teilnehmer unter Behandlung war bis Zyklus 13 in beiden Studienarmen vergleichbar und lag oberhalb von 80 %. Danach war im Chlorambucil-Behandlungsarm ein Rückgang zu verzeichnen, während die *Compliance*-Rate im Interventionsarm stabil blieb. Bezogen auf die ITT-Population betrug die Rücklaufquote in beiden Studienarmen bis zum sechsten Zyklus über 70 %.

Die Compliance-Rate der „no go“-Population bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung war bis bis zum Studienende stabil und in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei Betrachtung der ITT-Population wird ein Unterschied zwischen den Studienarmen deutlich. Die Compliance lag im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 stets über 80 %. Im Chlorambucil-Behandlungsarm hingegen, war bis zum sechsten Zyklus eine staible Rate zu beobachten.

Minimal Clinically Important Difference:

Für die EORTC-Symptomskalen wurden für die Responderanalysen die MCIDs von 10, 15 und 20 Punkten betrachtet.

In der „no go"-Population wurde eine Verschlechterung des Symptoms *Übelkeit und Erbrechen* um mindestens 10 Punkte (Anstieg des Symptom-*Scores*) in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig beobachtet (50 % gegenüber 48,8 %). Bei einer Relevanzschwelle von 15 und 20 Punkten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

In der Gesamtpopulation war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für Ibrutinib nicht erreicht und betrug für Chlorambucil 4,7 Monate [HR (95 %-KI): 0,54 (0,38; 0,77); p = 0,0006]. Die statistisch signifikanten Vorteile für Ibrutinib zeigten sich auch für die Schwellenwerte 15 und 20 Punkte. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine geringere Häufigkeit des Auftretens des Symptoms Übelkeit und Erbrechen [OR (95 %-KI): 0,53 (0,32; 0,85); p = 0,0092]

Aufgrund der Hinweise auf Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go"-Population bei Übelkeit/Erbrechen wird hier kein Zusatznutzen beansprucht.

In der „no go"-Population wurde eine klinisch relevante Verbesserung beim Symptom *Fatigue* um mindestens 10 Punkte (Senkung des Symptomscores) statistisch signifikant häufiger im Ibrutinib-Arm (72,5 %) beobachtet als im Chlorambucil-Arm (46,3 %) [OR (95 %-KI): 3,053 (1,21; 7,71); p = 0,018]. Die Verbesserung um mindestens 10 Punkte trat im Median nach 1,9 Monaten im Ibrutinib-Arm und nach 18,2 Monaten im Chlorambucil-Arm auf [HR (95 %-KI): 1,90 (1,063; 3,40); p = 0,030]. Auch bei der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Symptome um mindestens 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib (6,5 Monate) gegenüber Chlorambucil (2,8 Monate) [HR (95 %-KI): 0,58 (0,34; 0,99); p = 0,048]. Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte trat numerisch häufiger im Chlorambucil-Arm (73,2 %) als im Ibrutinib-Arm (60,0 %) auf, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

Auch in der Gesamtpopulation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala zur *Fatigue* ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib bei der MCID von 10 Punkten. Die Behandlung mit Chlorambucil führte im Median nach 3,0 Monaten zu einer Verschlechterung der Fatigue, die Behandlung mit Ibrutinib dagegen erst nach 8,3 Monaten [HR (95 %-KI): 0,67 (0,49; 0,92); p = 0,012]. Der statistisch signifikante Effekt von Ibrutinib bestätigte sich für eine MCID von 20 Punkten. Dies wird unterstützt durch eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Skala Fatigue [OR (95 %-KI): 1,76 (1,075; 2,87); p = 0,024] unter Behandlung mit Ibrutinib.

Für die Skala *Appetitlosigkeit* war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für Ibrutinib in der Gesamtpopulation nicht erreicht und betrug für Chlorambucil 6,5 Monate [HR (95 %-KI): 0,66 (0,46; 0,93); p = 0,018]. Die statistisch signifikanten Vorteile für Ibrutinib zeigten sich auch für die Schwellenwerte 15 und 20 Punkte.

Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms *Diarrhö* [HR (95 %-KI): 1,48 (1,029; 2,13); p = 0,035] zuungunsten von Ibrutinib festgestellt. Mit 53,7 % waren mehr Studienteilnehmer unter Ibrutinib-Therapie von einem Anstieg betroffen als im Chlorambucil-Therapiearm (36,8 %) [OR (95 %-KI): 1,99 (1,22; 3,24); p = 0,0058].

Bei der Betrachtung der Analysen ist zu beachten, dass die mediane Zeit, bis eine Verschlechterung der Symptome auftrat, geringer war als die mediane Behandlungsdauer der Patienten im Kontrollarm, was die Ergebnissicherheit des Endpunkts erhöht.

Mittelwertdifferenzen

Die Analyse der EORTC QLQ-C30-erhobenen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen lieferte für keines der untersuchten Symptome einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Dies trifft sowohl auf die „no go“-Population als auch auf die Gesamtpopulation zu.

EQ-5D-5L

Es konnte keine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population festgestellt werden. Daher wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens betrachtet.

Compliance

Bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung lag die Rücklaufquote für den EQ-5D-5L-Fragebogen im Ibrutinib-Behandlungsarm in allen Zyklen über 90 %, im Chlorambucil-Behandlungsarm dagegen jeweils etwas geringer. Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population betrug im Chlorambucil-Arm bis zum siebten Zyklus mehr als 70 %. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 19 eine stabile Quote, die jeweils über 80 % lag. Die Teilnehmer, die im Verlauf der Studie verstarben, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Minimal Clinically Important Difference

Die Ergebnisse der visuellen Analogskala waren bei einer Relevanzschwelle von sieben, acht und zehn Punkten in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei einem Schwellenwert von zwölf Punkten war die Zeit bis zu einer Verschlechterung im Interventionsarm statistisch signifikant länger als im Chlorambucil-Arm [HR (95 %-KI): 0,65 (0,44; 0,95); p = 0,026].

Auf Basis des *Utility Scores* wurde für die MCID von sieben und acht Punkten eine statistisch signifikante Änderung zugunsten von Ibrutinib [MCID 7 Punkte: OR (95 %-KI): 1,69 (1,041; 2,73); p = 0,034; MCID 8 Punkte: OR (95 %-KI): 1,69 (1,042; 2,73); p = 0,033] beobachtet.

Mittelwertdifferenzen

Es wurde weder in den Domänen des *Utility Scores* noch in der visuelle Analogskala ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen ermittelt.

Hämatologische Verbesserung

Für diesen Endpunkt wurden primär die Daten der Gesamtpopulation beschrieben, da kein Hinweis auf Effektmodifikation vorlag.

Einer anhaltende hämatologische Verbesserung bezüglich Hämoglobinwert [45,6 vs. 20,3 %; OR (95 %-KI): 3,29 (1,92; 5,65); p < 0,0001] und Thrombozytenzahl [OR (95 %-KI): 2,94 (1,53; 5,67); p = 0,0013; HR (95 %-KI): 2,26 (1,24; 4,13); p = 0,0079] trat signifikant häufiger und früher für den Ibrutinib- als für den Chlorambucil-Behandlungsarm auf.

Darüber hinaus führte die Behandlung mit Ibrutinib ebenfalls häufiger und frühzeitiger zur anhaltenden Verbesserung des ANC-Werts [OR (95 %-KI): 4,20 (2,18; 8,12); p < 0,0001; HR (95 %-KI): 3,21 (1,76; 5,85); p < 0,0001].

Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Compliance

In der „no go“-Population war die Rücklaufquote für die Studienteilnehmer unter Behandlung bis Zyklus 13 stabil und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population zeigte sich, dass im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 17 der Rücklauf teils deutlich über 80 % lag. Dagegen konnte dies im Chlorambucil-Arm nur bis zum fünften Zyklus beobachtet werden.

Minimal Clinically Important Difference

Für die „no go“-Population ergab die Subgruppenanalyse einen Beleg für Effektmodifikation des Endpunkts *FACIT*-Fatigue (MCID-Verbesserung) durch die Zugehörigkeit zur „no go“-Population Für den Endpunkt FACIT-Fatigue MCID-Verbesserung werden daher die Ergebnisse der „no go“-Population zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue MCID-Verschlechterung wurde kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation gefunden. Hierfür werden daher primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrachtet.

Teilnehmer der „no go“-Population zeigten statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens drei Punkte [OR (95 %-KI): 3,62 (1,38; 9,47); p = 0,0088]. Diese Beobachtung konnte auch bestätigt werden, wenn ein Schwellenwert von vier und sechs Punkten der Auswertung zugrunde gelegt wurde.

Für die Gesamtpopulation wurde auf Basis der Responderanalysen unter Anwendung der Schwellenwerte drei, vier und sechs zur Bestimmung der klinischen Relevanz für die Gesamtpopulation ersichtlich, dass die Art der Therapie keinen Einfluss auf die klinischrelevante Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Fragebogens hatte. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen messbar.

Mittelwertdifferenzen

Die Analyse der Veränderungen der Punktwerte auf der FACIT-Fatigue-Skala anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie PCYC-1115-CA.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Es zeigte sich, dass die Zugehörigkeit zur „no go“-Population einen Effektmodifikator für einzelne Skalen darstellte. Demzufolge wurden sowohl Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch der „no go“-Population zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Minimal Clinically Important Difference

Bezogen auf eine *Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes* profitierten mehr Teilnehmer der „no go“-Population von einer Therapie mit Ibrutinib als von einer Chlorambucil-Therapie bei einer MCID von zehn und 15 Punkten [MCID zehn und 15 Punkte: OR (95 %-KI): 3,29 (1,32; 8,25); p = 0,011]. Bei einer MCID von 20 Punkten zeigten Studienteilnehmer des Chlorambucil-Arms der Gesamtpopulation deutlich früher eine klinisch relevante Verschlechterung des *allgemeinen Gesundheitszustands* als Teilnehmer des Ibrutinib-Arms der Gesamtpopulation [HR (95 %-KI): 0,65 (0,43; 0,98); p = 0,038].

Bei einer MCID von 20 Punkten trat in der „no go“-Population häufiger im Chlorambucil-Arm als im Ibrutinib-Arm eine *Verschlechterung der sozialen Funktion* auf [„no go“-Population: OR (95 %-KI): 1,73 (0,72; 4,17); p = 0,23].

Sowohl für die Funktionsskala *Emotionales Befinden* als auch für die Skala *Physische Funktion* zeigte sich statistisch signifikante Vorteile für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms der Gesamtpopulation bei einer MCID von 20. So hatten 30,1 % der Teilnehmer unter Ibrutinib-Behandlung und nur 18,8 % der Teilnehmer unter Chlorambucil-Behandlung eine relevante Verbesserung des emotionalen Befindens [OR (95 %-KI): 1,86 (1,056; 3,29); p = 0,032] sowie 27,9 % der Ibrutinib-Population gegenüber 17,3 % der Chlorambucil-Population eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion [OR (95 %-KI): 1,85 (1,033; 3,33); p = 0,039] gemessen anhand des EORTC QLQ-C30. Darüber hinaus zeigten sich für die Verbesserung der physischen Funktion auch bei einer Relevanzschwelle von 15 Punkten statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Ibrutinib [OR (95 %-KI): 1,83 (1,025; 3,25); p = 0,041].

Mittelwertdifferenzen

Unabhängig von der Population konnte anhand dieser Analysemethode für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Nebenwirkungen

Da die Expositionszeit im Interventionsarm 17,4 Monate und im Kontrollarm 7,1 Monate betrug, wurde für die Bewertung der Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse betrachtet.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zur „no go"-Population, weshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation zusammenfassend dargestellt wurden.

In beiden Studienarmen konnte für annähernd alle Teilnehmer das Auftreten eines *unerwünschtes Ereignis* dokumentiert werden (Ibrutinib vs. Chlorambucil: 98,5 % vs. 93,9 %) [HR (95%-KI: 1,24 (0,95; 1,61); p = 0,11].

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen Interventionsarm und Kontrollarm (40,7 % vs. 25 %) [HR (95 %-KI): 1,12 (0,71; 1,76); p = 0,64] [Differenz der Expositionsadjustierten Inzidenzraten (EAIR): (95 %-KI): -0,76 (-2,32; 0,81); p = 0,34].

Für das Auftreten von *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten* konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib im Gegensatz zu Chlorambucil beobachtet werden (10,4 % vs. 22,7 %) [HR (95 %-KI): 0,26 (0,13; 0,52) p = 0,0002]. Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich auch in der Differenz der Expositionsadjustierten Inzidenzraten [EAIR Differenz (95 %-KI): -2,52 (-3,68; -1,36); p < 0,0001].

In der Gesamtpopulation erfolgte bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms ein Therapieabbruch aufgrund von Vorhofflimmern (1,5 %), während Teilnehmer des Chlorambucil-Arms die Therapie aufgrund einer Thrombozytopenie oder Neutropenie (jeweils 3 %), hämolytischen Anämie (1,5 %), einer Panzytopenie (1,5 %) oder Pyrexie (1,5 %) abbrachen. Zwischen den Behandlungsarmen war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

Zwischen dem Interventionsarm und dem Behandlungsarm konnte bei den *UE, die zum Tod führten* (2,2 % vs. 3 %) [HR (95%-KI: 0,63 (0,14; 2,84); p = 0,55] und bei den UE ≥ CTC-Grad 3 (65,9 % vs 51,5 %) [HR (95 %-KI): 0,97 (0,70; 1,35); p = 0,86] kein Unterschied festgestellt werden.

In beiden Studienarmen wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse schwere Blutungen beobachtet (4,4 % gegenüber 1,5 %). Eine Blutung im ZNS trat bei zwei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms auf (1,5 %). Im Chlorambucil-Arm hingegen trat dieses Ereignis nicht auf.

Abschließende Bewertung

Anwendungsgebiet A (CLL)

Für das Anwendungsgebiet der nicht-vorbehandelten Patienten mit CLL, bei denen keine Deletion 17p vorliegt und die nicht für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophospphamid und Rituximab (FCR) in Frage kommen, führte eine Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu den Kontrolltherapien zu einer therapierelevanten Reduktion des **Mortalitätsrisikos**. Dieser Effekt lag unter dem wahren Effekt, da in der aufgeführten Studie die Möglichkeit eines Cross-overs vom Chlorambucil-Arm zum Ibrutinib-Arm von den Patienten wahrgenommen wurde. In der Studie PCYC-1115/1116-CA konnte auf Basis einer ITT-Analyse der erhebliche Mortalitätsvorteil von Ibrutinib gegenüber Chlorambucil dargelegt werden. Darüber hinaus konnte über adjustierte indirekte Vergleiche die Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Rituximab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil gezeigt werden. Über mehrere präspezifizierte Cross-over-Korrekturen konnte der jeweilige wahre Effekt auf die Mortalität abgeschätzt werden.

Darüber hinaus zeigte sich auch beim **progressionsfreien Überleben** eine deutliche Überlegenheit im adjustierten indirekten Vergleich von Ibrutinib gegenüber den Kontrolltherapien mit Obinutuzumab, Rituximab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil oder im direkten Vergleich mit einer Monotherapie mit Chlorambucil.

Ein Einfluss von Ibrutinib auf Symptome und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte lediglich im direkten Vergleich für Population 3 ermittelt werden. Dabei zeigte sich, dass Ibrutinib zu **Vorteilen bei den Symptomen Nachtschweiß, Fatigue, Appetitlosigkeit und dem Gesundheitszustand** insgesamt führte. Lediglich bei dem Symptom Diarrhö gab es Nachteile. Auch bei der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein Vorteil beim Gesamtgesundheitszustand**.

Bei den **unerwünschten Ereignissen** zeigten sich unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Beim *Unerwünschten Ereignis* Fatigue zeigten sich konsistente Ergebnisse zu den Symptomskalen des EORTC. Insbesondere traten unter einer Therapie mit Ibrutinib ***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse* signifikant später auf** als unter einer Therapie mit Obinutuzumab oder Ofatumumab jeweils in Kombination mit Chlorambucil oder unter einer Monotherapie mit Chlorambucil.

Zusammenfassend lässt sich insbesondere feststellen, dass gegenüber einer Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil weniger Therapieabbrüche auftraten, gegenüber einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil das Gesamtüberleben verlängert war und gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab sowohl das Gesamtüberleben als auch die Therapieadhärenz verbessert war. Gegenüber Chlorambucil zeigte sich eine verbessertes Gesamtüberleben, eine verbesserte Morbidität und Lebensqualität sowie ein verbessertes Nebenwirkungsprofil.

Die Therapie mit Ibrutinib führt zu einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3. Insbesondere führte sie in der Population 2 und 3 zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und in Population 3 zu einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Für die Population 2 ergibt sich ein Anhaltspunkt und für Population 3 ein Hinweis auf ein **beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 0 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 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit unbehandelter CLL oder SLL, für die eine FCR-Therapie nicht angezeigt ist	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Population 2:

In der systematischen Literaturrecherche konnten keine Studien identifiziert werden, in denen Ibrutinib direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Chemo-Immuntherapie“ verglichen wird. Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Chlorambucil zwischen der Studie PCYC-1115-CA und den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 durchgeführt.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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 2006[15]) 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.

[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.*

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) 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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Tabelle 4-155: Liste der eingeschlossenen Studien.

Studie	**Datenquellen**
PCYC-1115-CA	Studienprotokoll [58]
	Studienbericht [43]
	Supplement Overall Survival Analysis Report – Integrated PCYC-1115-CA and PCYC-1116-CA [59]
	Statistical Analysis Plan [76]
	Nachberechnungen PCYC-1115-CA [44]
	Publikation Burger et al. 2015 [57, 67]
	clinicaltrials.gov: NCT01722487 [50]
	ICTRP: NCT01722487 [52]
	clinicaltrials.register: EudraCT2012-003967-23 [51]
PCYC-1116-CA	Studienprotokoll [77]
	Supplement Overall Survival Analysis Report – Integrated PCYC-1115-CA and PCYC-1116-CA [59]
	clinicaltrials.gov: NCT01724346 [54]
	clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-003968-44 [55]
	ICTRP: EudraCTR2012-003968-44 [56]
COMPLEMENT 1	Studienprotokoll [70]
	Studienbericht [70]
	Statistical Methods [70]
	Publikation Hillmen et al. 2015 [47]
	clinicaltrials.gov: NCT00748189 [65]
	ICTRP: NCT00748189 [71]
	clinicaltrials.register: EudraCT 2008-004932-19 [66]
CLL11	Publikation Goede et al. 2014 [69]
	Publikation Goede et al. 2015 [46]
	Publikation Lee et al. 2014 [78]
	Publikation Molica 2015 [79]
	clinicaltrials.gov: Stage 1a:NCT01010061 [61] Stage 1b: NCT01998880 [62] Stage 2: NCT02053610 [63]
	clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR 2009-012476-28 [64]
	ICTRP: EUCTR2009-012476-28-DE [68]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 215-B-137.
2. Janssen-Cilag International NV. 2016. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
3. Staburo GmbH. 2016. Appendix: Analyses Using Crossover Correction Methods for overall Survival - PCYC-1115-CA (RESONATE2) and PCYC-1116-CA.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stand: 28.04.2016. Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 386.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib.
8. Roche Registration Limited. 2015. Fachinformation Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat.
9. Wong S. S., Wilczynski N. L. & Haynes R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA 94(4): 451-455.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015. IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden.
11. Schulz K. F., Altman D. G., Moher D. & Group Consort. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Bmj 340: c332.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie.
13. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., de Haes J. C. & et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life

instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85(5): 365-376.

14. Groenvold M., Klee M. C., Sprangers M. A. & Aaronson N. K. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. J Clin Epidemiol 50(4): 441-450.

15. Cohen J. 1960. A coefficient of agreement for nominal scales. Education Psychological Measrument 20: 37-46.

16. Hjermstad M. J., Fossa S. D., Bjordal K. & Kaasa S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol 13(5): 1249-1254.

17. Zeng L., Chow E., Zhang L., Tseng L. M., Hou M. F., Fairchild A., Vassiliou V., Jesus-Garcia R., Alm El-Din M. A., Kumar A., Forges F., Chie W. C., Bedard G. & Bottomley A. 2012. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. Support Care Cancer 20(12): 3307-3313.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Ibrutinib (CLL).

19. Osoba D., Rodrigues G., Myles J., Zee B. & Pater J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 16(1): 139-144.

20. EuroQoL 2015. EQ-5D-5L Value Sets. http://www.euroqol.org/about-eq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-value-sets.html

21. Hurst N. P., Kind P., Ruta D., Hunter M. & Stubbings A. 1997. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). Br J Rheumatol 36(5): 551-559.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Ivacaftor.

23. Pickard A. S., Neary M. P. & Cella D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 5: 70.

24. Walters S. J. & Brazier J. E. 2005. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res 14(6): 1523-1532.

25. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., Hillmen P., Keating M. J., Montserrat E., Rai K. R., Kipps T. J. & International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 111(12): 5446-5456.

26. Die forschenden Pharma-Unternehmen 2012. vfa - Position zu Endpunkten bei onkologischen Erkrankungen. http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.html

27. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E., Gascoyne R. D., Specht L., Horning S. J., Coiffier B., Fisher R. I., Hagenbeek A., Zucca E., Rosen S. T., Stroobants S., Lister T. A., Hoppe R. T., Dreyling M., Tobinai K., Vose J. M., Connors J. M., Federico M., Diehl V. & International Harmonization Project on Lymphoma. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25(5): 579-586.

28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.

29. Beauchemin C., Johnston J., Lapierre M. E., Aissa F. & Lachaine J. 2012. 1070PD Relationship Between Progression-Free Survival and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. ESMO Congress 2012. http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/Relationship-between-progression-free-survival-and-overall-survival-in-chronic-lymphocytic-leukemia

30. Hallek M., Knauf W., Dreyling M. & Trumper L. 2013. Aktuelle und kunftige Indikationen mit Bendamustin: chronische lymphatische Leukamie, indolente Lymphome, Mantelzell-Lymphome und diffuse grosszellige B-Zell- Lymphome. Onkologie 36 Suppl 1: 11-18.

31. European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.

32. European Medicines Agency (EMA). 2012. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.

33. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). 2007. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.

34. Cheson B. D., Byrd J. C., Rai K. R., Kay N. E., O'Brien S. M., Flinn I. W., Wiestner A. & Kipps T. J. 2012. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 30(23): 2820-2822.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Decitabin.

36. Shanafelt T. D., Bowen D., Venkat C., Slager S. L., Zent C. S., Kay N. E., Reinalda M., Sloan J. A. & Call T. G. 2007. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. Br J Haematol 139(2): 255-264.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Verfahrensordnung.

38. Szende A., Schaefer C., Goss T. F., Heptinstall K., Knight R., Lubbert M., Deschler B., Fenaux P., Mufti G. J., Killick S. & List A. F. 2009. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes 7: 81.

39. Bundesministerium für Gesundheit. Stand 2014. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130 b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertung - AMNutzenV).

40. Victorson D., Soni M. & Cella D. 2006. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer 106(3): 494-504.

41. Cella D., Lai J. S., Chang C. H., Peterman A. & Slavin M. 2002. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer 94(2): 528-538.

42. Cella D., Eton D. T., Lai J. S., Peterman A. H. & Merkel D. E. 2002. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage 24(6): 547-561.

43. Pharmacyclics LLC. 2015. Studienbericht PCYC-1115-CA.

44. Janssen-Cilag International N. V. 2016. PCYC-1115-CA Nachberechnungen.

45. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. & Walter S. D. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 50(6): 683-691.

46. Goede V., Fischer K., Engelke A., Schlag R., Lepretre S., Montero L. F., Montillo M., Fegan C., Asikanius E., Humphrey K., Fingerle-Rowson G. & Hallek M. 2015. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia 29(7): 1602-1604.

47. Hillmen Peter, Robak Tadeusz, Janssens Ann, Babu K. Govind, Kloczko Janusz, Grosicki Sebastian, Doubek Michael, Panagiotidis Panagiotis, Kimby Eva, Schuh Anna, Pettitt Andrew R., Boyd Thomas, Montillo Marco, Gupta Ira V., Wright Oliver, Dixon Iestyn, Carey Jodi L., Chang Chai-Ni, Lisby Steen, McKeown Astrid & Offner Fritz. 2015. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. The Lancet 385(9980): 1873-1883.

48. Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D & Raspe H. 2009. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren, Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 1. Auflage.

49. Song F., Altman D. G., Glenny A. M. & Deeks J. J. 2003. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. Bmj 326(7387): 472.

50. ClinicalTrials.gov 2016. 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-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE™-2). NCT01722487. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722487?term=PCYC-1115&rank=2

51. EU CLinical Trials Register 2016. A randomized, multicenter, open-label, Phase 3 study of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 years or older with treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or

Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE™-2). EudraCT 2012-003967-23. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003967-23

52. ICTRP WHO 2016. 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-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE™-2). NCT01722487. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722487

53. PharmNet.Bund 2016. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of theBruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. EudraCT 2012-003967-23 https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__

54. ClinicalTrials.gov 2016. 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). NCT01724346. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01724346?term=pcyc-1116-ca&rank=1

55. EU Clinical Trials Register 2016. 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). EudraCT 2012-003968-44. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01724346?term=pcyc-1116-ca&rank=1

56. ICTRP WHO 2016. 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) NCT01724346. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724346

57. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M., Robak T., Owen C., Ghia P., Bairey O., Hillmen P., Bartlett N. L., Li J., Simpson D., Grosicki S., Devereux S., McCarthy H., Coutre S., Quach H., Gaidano G., Maslyak Z., Stevens D. A., Janssens A., Offner F., Mayer J., O'Dwyer M., Hellmann A., Schuh A., Siddiqi T., Polliack A., Tam C. S., Suri D., Cheng M., Clow F., Styles L., James D. F., Kipps T. J. & Investigators Resonate-. 2015. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 373(25): 2425-2437.

58. Pharmacyclics LLC. 2012. Studienprotokoll PCYC-1115-CA.

59. Pharmacyclics LLC. 2016. Supplement Overall Survival Analysis Report - Integrated PCYC-1115-CA and PCYC-1116-CA.

60. Hallek M., Cheson B., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Doehner H., Hillmen P., Keating M., Montserrat E., Rai K. & Kipps T. J. 2012. Response Assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Novel Agents Causing an Increase of Peripheral Blood Lymphocytes. Blood 111(12).

61. ClinicalTrials.gov 2016. CLL11: A study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) with Chlorambucil in Patients with previously untreated Chronic Lymphocytic

Leukemia (Stage 1a). NCT01010061. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010061

62. ClinicalTrials.gov 2016. CLL11: A Study of Rituximab with Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients with previously untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b). NCT01998880. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998880?term=NCT01998880&rank=1

63. ClinicalTrials.gov 2016. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2). NCT02053610 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02053610?term=NCT02053610&rank=1

64. EU Clinical Trials Register 2016. An Open-label, Multi-center, Three Arm Randomized Study to Investigate the Safety and Efficacy on Progression-free Survival of RO5072759 + Chlorambucil (GClb) Compared to Rituximab + Chlorambucil (RClb) or Chlorambucil (Clb) Alone in Previously Untreated CLL Patients With Comorbidities. EudraCT 2009-012476-28 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012476-28

65. ClinicalTrials.gov 2016. Ofatumumab + Chlorambucil vs Chlorambucil Monotherapy in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (COMPLEMENT 1). NCT00748189. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00748189?term=complement+1&rank=1&sect=X80156

66. EU Clinical Trials Register 2016. A phase III, open label, randomized, multicenter trial of Ofatumumab added to Chlorambucil vs. Chlorambucil Monotherapy in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. EudraCT 2008-004932-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004932-19/DE

67. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M., Robak T., Owen C., Ghia P., Bairey O., Hillmen P., Bartlett N. L., Li J., Simpson D., Grosicki S., Devereux S., McCarthy H., Coutre S., Quach H., Gaidano G., Maslyak Z., Stevens D. A., Janssens A., Offner F., Mayer J., O'Dwyer M., Hellmann A., Schuh A., Siddiqi T., Polliack A., Tam C. S., Suri D., Cheng M., Clow F., Styles L., James D. F., Kipps T. J. & Investigators Resonate-. 2015. Supplemental Appendix - Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 373(25).

68. ICTRP WHO 2016. An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb)or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. EUCTR2009-012476-28-DE http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012476-28-DE

69. Goede V., Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C. M., Chagorova T., de la Serna J., Dilhuydy M. S., Illmer T., Opat S., Owen C. J., Samoylova O., Kreuzer K. A., Stilgenbauer S., Dohner H., Langerak A. W., Ritgen M., Kneba M., Asikanius E., Humphrey K., Wenger M. & Hallek M. 2014. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 370(12): 1101-1110.

70. GlaxoSmithKline. 2013. Studienprotokoll, Statistical Analysis Plan, Studienbericht OMB110911 (COMPLEMENT 1).

71. ICTRP WHO 2016. Ofatumumab + Chlorambucil vs Chlorambucil Monotherapy in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia COMPLEMENT 1. NCT00748189. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00748189

72. Roche Registration Limited. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Obinutuzumab, Modul 4 A.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Obinutuzumab.

74. Goede V., Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C. M., Chagorova T., de la Serna J., Dilhuydy M. S., Illmer T., Opat S., Owen C. J., Samoylova O., Kreuzer K. A., Stilgenbauer S., Dohner H., Langerak A. W., Ritgen M., Kneba M., Asikanius E., Humphrey K., Wenger M. & Hallek M. 2014. Supplementary Appendix - Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 370(12).

75. Evidera. 2016. Bucher ITC Report on Studies in Full-dose Fludarabin ineligible Front-Line Chronic Lymphocytic Leukemia.

76. Pharmacyclics LLC. 2014. Statistical Analysis Plan PCYC-1115-CA.

77. Pharmacyclics LLC. 2012. Studienprotokoll PCYC-1116-CA.

78. Lee H. Z., Miller B. W., Kwitkowski V. E., Ricci S., DelValle P., Saber H., Grillo J., Bullock J., Florian J., Mehrotra N., Ko C. W., Nie L., Shapiro M., Tolnay M., Kane R. C., Kaminskas E., Justice R., Farrell A. T. & Pazdur R. 2014. U.S. Food and drug administration approval: obinutuzumab in combination with chlorambucil for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res 20(15): 3902-3907.

79. Molica S. 2015. Progress in the treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: results of the German CLL-11 trial. Expert Rev Anticancer Ther 15(1): 9-15.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	09.05.2016
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	932.546
3	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	23
4	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	2
5	3 TO 4	24
6	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	171
7	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	171
8	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	667
9	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	222
10	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	467
11	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	25
12	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	29
13	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
14	6 TO 13	834
15	5 AND 14	18

a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.624.855 Hits).

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	09.05.2016
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [9]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
16	ME60	26.016.588
17	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	505

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
18	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	260
19	17 TO 18	570
20	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	13.158
21	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	13.158
22	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	25.112
23	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	15.392
24	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	11.978
25	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1.594
26	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1.649
27	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	185
28	20 TO 27	28.773
29	19 AND 28	319
30	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90.276
31	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	410.650
32	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.125
33	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	102.042
34	CT=RANDOMIZATION	86.118
35	CT=DOUBLE BLIND STUDY	133.998
36	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25.303
37	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.773
38	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.153
39	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.358
40	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7.139
41	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	233
42	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.629
43	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	69.523
44	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	46.227
45	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.504.664
46	(36 TO 44) AND 45	36.943

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
47	30 TO 35 OR 46	685.277
48	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	410.650
49	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	438.047
50	PLACEBO/(TI; AB; CT)	175.827
51	48 TO 50	698.116
52	29 AND 47	13
53	29 AND 51	15
54	52 OR 53	16
55	DT=CLINICAL TRIAL	497.483
56	CT DOWN CLINICAL TRIALS AS TOPIC	289.412
57	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.639
58	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	10.191.888
59	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.322.564
60	55 TO 59	1.0196.005
61	29 AND 60	174
62	54 OR 61	174
63	62 AND LA=(ENGL; GERM)	169
a: Suchschritt 1-15: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	09.05.2016
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [9]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
64	EM74	27.675.721
65	CT=IBRUTINIB	1.736
66	TE=IBRUTINIB	1.016
67	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	1.737
68	FT=(PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA 032765 OR CRA032765)	357
69	65 TO 68	1.854
70	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	28.462
71	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	28.462
72	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	38.610

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
73	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7.762
74	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	19.738
75	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2.241
76	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2.414
77	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
78	70 TO 77	45.400
79	69 AND 78	1.063
80	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	205.676
81	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	410.156
82	CT=OPEN STUDY	22.844
83	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	20.419
84	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	20.693
85	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	850
86	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	53.203
87	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	23.120
88	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2.098
89	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7.431
90	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	135.496
91	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	65.748
92	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6.065.770
93	(83 TO 91) AND 92	91.714
94	80 TO 82 OR 93	535.221
95	RANDOM?/(TI; AB)	1.071.711
96	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	369.745
97	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	167.646
98	95 TO 97	1.298.207
99	79 AND 94	140
100	79 AND 98	93
101	99 OR 100	171

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
102	CT=CLINICAL TRIAL	865.289
103	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	74.193
104	CT=CLINICAL STUDY	120.441
105	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; TI)	10.527.675
106	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	4.031.710
107	102 TO 106	10.820.447
108	79 AND 107	786
109	101 OR 108	792
110	109 NOT SU=MEDLINE	771
111	110 AND LA=(ENGL; GERM)	766
112	CCTR93; ME60; EM74	54.624.855
113	15 OR 63 OR 111	953
114	check duplicates: unique in s=113	850
115	111 AND 114	663
a: Suchschritt 1-63: Siehe Suche in Cochrane-und Medline-Datenbank.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Chlorambucil

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	09.05.2016
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	932.546
3	CT=CHLORAMBUCIL	297
4	CHLORAMBUCIL/(TI; AB)	369
5	FT=(AMBOCLORIN OR CHLORAMBACIL OR CHLORAMINOPHENE OR CHLORBUTIN OR CHLOROAMBUCIL OR CHORAMBUCIL OR ECLORIL OR LEUCERAN OR LEUKERAN OR LINFOLYSIN OR LYMPHOLYSIN)	18
6	FT=(CB-1348 OR CB1348 OR NSC-3088 OR NSC3088)	0
7	FT=("N,N-DI-(2-CHLOROETHYL)-P-AMINOPHENYLBUTYRIC ACID" OR "4-(BIS(2-CHLOROETHYL)AMINO)BENZENEBUTANOIC ACID")	0
8	3 TO 7	461
9	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	171

10	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	171
11	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	667
12	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	222
13	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	467
14	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	25
15	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	29
16	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
17	9 TO 16	834
18	8 AND 17	179
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.624.855 Hits).		

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	09.09.2015
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [9]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
19	ME60	26.016.588
20	CT=CHLORAMBUCIL	3.560
21	TE=CHLORAMBUCIL	3.560
22	CHLORAMBUCIL/(TI; AB)	2.780
23	FT=(AMBOCLORIN OR CHLORAMBACIL OR CHLORAMINOPHENE OR CHLORBUTIN OR CHLOROAMBUCIL OR CHORAMBUCIL OR ECLORIL OR LEUCERAN OR LEUKERAN OR LINFOLYSIN OR LYMPHOLYSIN)	134
24	FT=(CB-1348 OR CB1348 OR NSC-3088 OR NSC3088)	32
25	FT=("N,N-DI-(2-CHLOROETHYL)-P-AMINOPHENYLBUTYRIC ACID" OR "4-(BIS(2-CHLOROETHYL)AMINO)BENZENEBUTANOIC ACID")	3
26	20 TO 25	4.754
27	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	13.158
28	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	13.158
29	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	25.112
30	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	15.392
31	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	11.978
32	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1.594
33	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1.649
34	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND	185

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
	LYMPHOM?)/SAME SENT	
35	27 TO 34	28.773
36	26 AND 35	885
37	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90.276
38	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	410.650
39	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.125
40	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	102.042
41	CT=RANDOMIZATION	86.118
42	CT=DOUBLE BLIND STUDY	133.998
43	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25.303
44	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.773
45	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.153
46	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.358
47	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7.139
48	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	233
49	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.629
50	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	69.523
51	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	46.227
52	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.504.664
53	(43 TO 51) AND 52	36.943
54	37 TO 42 OR 53	685.277
55	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	410.650
56	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	438.047
57	PLACEBO/(TI; AB; CT)	175.827
58	55 TO 57	698.116
59	36 AND 54	126
60	36 AND 58	153
61	59 OR 60	158
62	61 AND LA=(ENGL; GERM)	154
103	CCTR93; ME60; EM74	54.624.855
104	18 OR 62 OR 102	546
105	check duplicates: unique in s=104	365
109	62 AND 105	83

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
a: Suchschritt 1-19: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	09.05.2016
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [9]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach indirekten Vergleichsstudien

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
63	EM74	27.675.721
64	CHLORAMBUCIL/(TI; AB)	3.662
65	(AMBOCLORIN OR CHLORAMBACIL OR CHLORAMINOPHENE OR CHLORBUTIN OR CHLOROAMBUCIL OR CHORAMBUCIL OR ECLORIL OR LEUCERAN OR LEUKERAN OR LINFOLYSIN OR LYMPHOLYSIN)/(TI; AB)	162
66	FT=(CB-1348 OR CB1348 OR NSC-3088 OR NSC3088)	20
67	FT=("N,N-DI-(2-CHLOROETHYL)-P-AMINOPHENYLBUTYRIC ACID" OR "4-(BIS(2-CHLOROETHYL)AMINO)BENZENEBUTANOIC ACID")	2
68	64 TO 67	3.796
69	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	28.462
70	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	28.462
71	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	38.610
72	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7.762
73	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	19.738
74	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2.241
75	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2.414
76	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
77	69 TO 76	45.400
78	68 AND 77	1.050
79	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	205.676
80	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	410.156
81	CT=OPEN STUDY	22.844
82	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	20.419
83	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	20.693
84	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	850
85	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	53.203
86	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	23.120

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
87	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2.098
88	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7.431
89	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	135.496
90	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	65.748
91	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6.065.770
92	(82 TO 90) AND 91	91.714
93	79 TO 81 OR 92	535.221
94	RANDOM?/(TI; AB)	1.071.711
95	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	369.745
96	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	167.646
97	94 TO 96	1.298.207
98	78 AND 93	140
99	78 AND 97	197
100	98 OR 99	233
101	100 NOT SU=MEDLINE	219
102	101 AND LA=(ENGL; GERM)	203
103	CCTR93; ME60; EM74	54.624.855
104	18 OR 62 OR 102	546
105	check duplicates: unique in s=104	365
106	102 AND 105	103
a: Suchschritt 1-63: Siehe Suche in Cochrane-und Medline-Datenbank.		

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), 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	02.05.2016
Suchstrategie	IBRUTINIB OR PCI-32765 OR PCI32765 OR IMBRUVICA [Intervention] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase]
Treffer	108

Studienregister	**EU clinical trials register**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.05.2016
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	41

Studienregister	**ICTRP Search Portal**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.05.2016
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	173

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund**
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#_DEFANCHOR_
Datum der Suche	02.05.2016
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	18

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Chlorambucil

Studienregister	**clinicaltrials.gov**
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.05.2016
Suchstrategie	(CHLORAMBUCIL OR LEUKERAN OR AMBOCLORIN OR CHLORAMBACIL OR CHLORAMINOPHENE OR CHLORBUTIN OR CHLOROAMBUCIL OR CHORAMBUCIL OR ECLORIL OR LEUCERAN OR LINFOLYSIN OR LYMPHOLYSIN) [Search Terms] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]

	Study Type: All Studies
Treffer	51

Studienregister	**EU clinical trials register**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.05.2016
Suchstrategie	(CHLORAMBUCIL OR LEUKERAN OR AMBOCLORIN OR CHLORAMBACIL OR CHLORAMINOPHENE OR CHLORBUTIN OR CHLOROAMBUCIL OR CHORAMBUCIL OR ECLORIL OR LEUCERAN OR LINFOLYSIN OR LYMPHOLYSIN) [Suchschlitz] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
Treffer	35

Studienregister	**ICTRP Search Portal**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.05.2016
Suchstrategie	(CHLORAMBUCIL OR LEUKERAN OR AMBOCLORIN OR CHLORAMBACIL OR CHLORAMINOPHENE OR CHLORBUTIN OR CHLOROAMBUCIL OR CHORAMBUCIL OR ECLORIL OR LEUCERAN OR LINFOLYSIN OR LYMPHOLYSIN) [Title] “All” [Recruitment Status]
Treffer	177

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund**
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#__DEFANCHOR__
Datum der Suche	02.05.2016
Suchstrategie	(CHLORAMBUCIL OR LEUKERAN) [Textfelder] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
	(CHLORAMBUCIL OR LEUKERAN) [Title] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
	(CHLORAMBUCIL OR LEUKERAN) [Product name/Code] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
	(CHLORAMBUCIL OR LEUKERAN) [Active Substance] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
Treffer	13

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

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

Tabelle 4-156: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund[a]
1	Cancer Discovery. Idelalisib, Ibrutinib Show Benefits in CLL. Cancer Discovery. 2014;4(382).	Anderer Publikationstyp
2	Cancer Discovery. Ibrutinib is active in TP53-aberrant chronic lymphocytic leukemia. Cancer Discovery. 2015;108.	Anderer Publikationstyp
3	Lamanna N. Optimal first-line therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: The case for kinase inhibitors. Oncology. 2015.	Anderer Publikationstyp
4	The Medical Letter, Inc. Ibrutinib (Imbruvica) for chronic lymphocytic leukemia. Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2014;56(1440).	Anderer Publikationstyp
5	Wall S.; Woyach JA. Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Lymphoproliferative Disorders. Clinics in Geriatric Medicine. 2016(32).	Anderer Publikationstyp
a: Die Publikationen wurden bei der bibliographischen Literaturrecherche jeweils für Population 1, Population 2 und für Population 3 ausgeschlossen.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-157: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem Brückenkomparator Chlorambucil

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund[a]
1	Cancer Discovery. Obinutuzumab looks impressive in CLL. Cancer Discovery. 2014(4).	Anderer Publikationstyp
2	ClinicalTrials.gov. Chlorambucil in Treating Patients With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT00017108 2016	Andere Vergleichstherapie
3	Hillmen P, Pettitt A, Schuh A, Milligan D, Bowles K, Bareford D, et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Results of the phase III study COMPLEMENT 1 (OMB110911; NCRN-adopted). British journal of haematology. 2014;165.	Anderer Publikationstyp
4	Ladyzynski P, Molik M, Foltynsk P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treatment Reviews. 2015(41):77-93.	Anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund[a]
5	Lepretre S, Dartigeas C, Feugier P, Marty M, Salles G. Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies. Leuk Lymphoma. 2016;57(4):852-65.	Anderer Publikationstyp
6	Molica S. Progress in the treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: results of the German CLL-11 trial. Expert Rev Anticancer Ther. 2015;15(1):9-15.	Anderer Publikationstyp
7	Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, A. TT. Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: a multiple-treatment meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2013;39(4):340-9.	Vergleichstherapie
8	Vidal LR, Gurion R, Raanani P, Bairey O, Robak T, Gafter-Gvili A, et al. Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Leukemia & Lymphoma. 2016;57.	Vergleichstherapie
a: Die Suche nach Chlorambucil erfolgte für einen indirekten Vergleich mit Population 2, aufgrund dessen beziehen sich die Ausschlussgründe lediglich auf Population 2.		

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	**Referenz der ausgeschlossenen Studien**	**Ausschlussgrund**		
Clinical Trials.GOV[*]		*Population 1*	*Population 2*	*Population 3*
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. 20-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	Population, Studientyp	Population, Studientyp	Population, Studientyp
2	Acerta Pharma BV. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 12-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735876	Indikation	Indikation	Indikation
3	Acerta Pharma BV. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. 18-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611	Population	Population	Population
4	Acerta Pharma BV. ClinicalTrials.gov: Elevate CLL R/R: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. 25-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
5	Bayer. ClinicalTrials.gov: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 31-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455297	Indikation	Indikation	Indikation
6	Canadian Cancer Trials Group Janssen, L. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. 22-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Indikation	Indikation	Indikation
7	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	Population, Intervention	Population, Intervention	Population, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	CLL/SLL. 21-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742			
8	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 15-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042	Intervention	Intervention	Intervention
9	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. 15-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Population	Population	Population
10	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. 11-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Indikation	Indikation	Indikation
11	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 20-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
12	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. 20-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604511	Indikation	Indikation	Indikation
13	Farrukh Awan Pharmacyclics Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 10-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518555	Intervention	Intervention	Intervention
14	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. ClinicalTrials.gov: Multicenter Phase II Study About the Combination of CHOP-21 With Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. 28-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317	Indikation	Indikation	Indikation
15	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. 8-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	Population, Studientyp	Population, Studientyp	Population, Studientyp
16	French Innovative Leukemia Organisation Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd. ClinicalTrials.gov:	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. 15-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898			
17	German CLL Study Group. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. 23-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Studientyp	Studientyp	Studientyp
18	German CLL Study Group. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). 23-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689141	Studientyp	Studientyp	Studientyp
19	Grupo EspaÃ±ol de Linfomas y Transplante AutÃ³logo de MÃ©dula Ã“sea Janssen-Cilag, S.A. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non Candidates to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT). 11-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248	Indikation	Indikation	Indikation
20	Grupo EspaÃ±ol de Linfomas y Transplante AutÃ³logo de MÃ©dula Ã“sea Janssen-Cilag, S.A. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Efficacy and Safety of Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. 17-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682641	Indikation	Indikation	Indikation
21	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. 23-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388048	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp	Intervention, Studientyp
22	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. 29-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232386	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
23	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. 28-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Indikation	Indikation	Indikation
24	Innate Pharma. ClinicalTrials.gov: Combination Study of IPH2201 With Ibrutinib in Patients With Relapse or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 30-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557516	Intervention, Population	Intervention, Population	Intervention, Population
25	Janssen Biotech, I.P. ClinicalTrials.gov: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 15-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
26	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. 11-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Indikation	Indikation	Indikation
27	Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Refractory Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. 14-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703272	Population	Population	Population
28	Janssen Research & Development, L.B.M.S.B. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of the Combination of Ibrutinib With Nivolumab in Participants With Hematologic Malignancies. 14-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329847	Intervention, Endpunkt	Intervention, Endpunkt	Intervention, Endpunkt
29	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	Indikation	Indikation
30	Janssen Research & Development, L.P. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). 1-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Studientyp, Population	Studientyp, Population	Studientyp, Population
31	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. 18-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090	Population, Intervention	Population, Intervention	Population, Intervention
32	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. 24-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440	Population, Intervention	Population, Intervention	Population, Intervention
33	Janssen Research & Development, L.P. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. 22-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387	Population	Population	Population
34	Janssen Research & Development, L.P. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. 8-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776840			
35	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. 8-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855750	Indikation	Indikation	Indikation
36	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. 18-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021	Indikation	Indikation	Indikation
37	Janssen Research & Development, L.P.L. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. 26-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Indikation	Indikation	Indikation
38	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 21-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437019	Population	Population	Population
39	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. 8-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415608	Indikation	Indikation	Indikation
40	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. 27-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
41	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	Population, Studientyp	Population, Studientyp	Population, Studientyp
42	Lawrence Fong University of California, S.F. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. 30-12-2015.	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667			
43	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag G.m.b.H. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. 18-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Indikation	Indikation	Indikation
44	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. 16-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460276	Indikation	Indikation	Indikation
45	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). 15-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420912	Intervention	Intervention	Intervention
46	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Janssen Scientific Affairs, L. ClinicalTrials.gov: A Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib Combined With Dose Adjusted Chemotherapy For Patients With High Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 30-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636322	Indikation	Indikation	Indikation
47	M.D.Anderson Cancer Center Genentech, I.P. ClinicalTrials.gov: First-line Therapy With Ibrutinib, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab (GA-101) (iFCG) for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 18-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
48	M.D.Anderson Cancer Center Janssen, L. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide. 11-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532257	Indikation, Intervention	Indikation, Intervention	Indikation, Intervention
49	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. 12-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Indikation	Indikation	Indikation
50	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 4-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Population	Population	Population
51	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib Plus Rituximab With Hyper-CVAD Consolidation in	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	Newly Diagnosed Young Patients With Mantle Cell Lymphoma. 4-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620			
52	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. 20-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Indikation	Indikation	Indikation
53	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. 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. 11-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520519	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
54	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Determine Effects of the Btk Inhibitor PCI-32765 on Leukemia Cell Kinetics and Trafficking, Using Heavy Water Labeling in Subjects With CLL and SLL. 30-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt
55	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics Janssen Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Ibrutinib + Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). 25-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Indikation	Indikation	Indikation
56	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 29-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Indikation	Indikation	Indikation
57	Margaret Tempero University of California, S.F. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Indikation	Indikation	Indikation
58	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. 18-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649387	Studientyp	Studientyp	Studientyp
59	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. 18-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	Population	Population	Population
60	Meirav Kedmi MD Johnson & Johnson Sheba	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	Medical Center. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. 21-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732			
61	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC Janssen Biotech, I. 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). 21-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Indikation	Indikation	Indikation
62	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. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Indikation	Indikation	Indikation
63	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. 14-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077	Indikation	Indikation	Indikation
64	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 23-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Indikation	Indikation	Indikation
65	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. 18-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	Intervention	Intervention	Intervention
66	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Stage IV Cutaneous Melanoma. 5-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581930	Indikation	Indikation	Indikation
67	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. 25-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Indikation	Indikation	Indikation
68	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. 29-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Indikation	Indikation	Indikation
69	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in	Vergleichs-therapie	Keine Ergebnisse	Vergleichs-therapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 27-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872			
70	National Heart, L.a.B.I.N.N.I.o.H.C.C.C. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 27-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Studientyp	Studientyp	Studientyp
71	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). 27-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Indikation, Intervention
72	Northwestern University Janssen Scientific Affairs, L.N.C.I.N. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. 14-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Indikation	Indikation	Indikation
73	OHSU Knight Cancer Institute Genentech, I.N.C.I.N. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. 7-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617	Indikation	Indikation	Indikation
74	Peter MacCallum Cancer Centre, A. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). 27-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Indikation	Indikation	Indikation
75	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. 13-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Studientyp	Studientyp	Studientyp
76	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naÃ¯ve CLL or SLL. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Intervention, Vergleichs-therapie	Intervention	Intervention, Vergleichs-therapie
77	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	Indikation	Indikation
78	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. 20-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Indikation	Indikation	Indikation
79	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. 3-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271			
80	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Open-Label Phase 2a Study of Ibrutinib Monotherapy or in Combination With Either Cytarabine or Azacitidine in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. 12-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Indikation	Indikation	Indikation
81	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. 23-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324	Indikation	Indikation	Indikation
82	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 30-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Indikation	Indikation	Indikation
83	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). 5-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436668	Indikation	Indikation	Indikation
84	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. 13-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Indikation	Indikation	Indikation
85	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 22-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Indikation	Indikation	Indikation
86	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. 30-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Indikation	Indikation	Indikation
87	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 29-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Indikation	Indikation	Indikation
88	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 14-4-2016.	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962			
89	Pharmacyclics Janssen Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 24-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Indikation	Indikation	Indikation
90	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	Population, Studientyp	Population, Studientyp	Population, Studientyp
91	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-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATEâ„¢-2). 14-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	-[a]
92	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	Population, Vergleichs-therapie	Population, Vergleichs-therapie	Population
93	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	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	-[a]
94	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab in Adults With WaldenstrÃ¶m's Macroglobulinemia. 14-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Indikation	Indikation	Indikation
95	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. 26-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109069	Studientyp	Studientyp	Studientyp
96	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. 8-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
97	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L.C.C. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Indikation	Indikation	Indikation
98	Pharmacyclics Ohio State University. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. 28-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217749	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
99	Rabin Medical Center Janssen, L. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. 2-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623010	Indikation	Indikation	Indikation
100	Samsung Medical Center. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. 1-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670616	Indikation	Indikation	Indikation
101	Swiss Group for Clinical Cancer Research. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. 14-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Indikation	Indikation	Indikation
102	Swiss Group for Clinical Cancer Research Nordic Lymphoma Group. ClinicalTrials.gov: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. 14-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111	Indikation	Indikation	Indikation
103	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. 13-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
104	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301156	Population	Population	Population
105	The Lymphoma Academic Research Organisation. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. 22-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542514	Indikation	Indikation	Indikation
106	University of California, S.D.P. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. 30-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
107	University of Cologne. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). 7-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884	Indikation	Indikation	Indikation
108	University of Michigan Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Multicenter Study of Pacritinib Combined With Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). 8-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677948	Population, Intervention	Population, Intervention	Population, Intervention
*EU Clinical Trials Register**		*Population 1*	*Population 2*	*Population 3*
109	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=2014-000440-15	Indikation	Indikation	Indikation
110	CHU TOULOUSE. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessment in real life of the association and its determinants between adverse events, and plasma concentrations of two protein kinases inhibitors: Ibrutinib (IMBRUVICAÂ®) and idelalisib (ZYDELIGÂ®).. 22-2-2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005572-17	Studientyp	Studientyp	Studientyp
111	HOVON Foundation. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II multicenter study to assess the tolerability and efficacy of the addition of ibrutinib to 10-day decitabine in UNFIT (i.e. HCT-CI â‰¥ 3) AML and high risk myelodysplasia (MDS) (.. 18-3-2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002855-85	Indikation	Indikation	Indikation
112	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	Indikation	Indikation
113	Klinikum der UniversitÃ¤t München, M.K.u.P.I. ClinicalTrialsRegister.eu: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma â€“ a randomized European MCL Network trial. 24-3-2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001363-	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	12			
114	LYSARC. ClinicalTrialsRegister.eu: BIBLOS (BTK Inhibition in B-cell LymphOmaS). 24-7-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000771-33	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
115	Medical University of Graz. ClinicalTrialsRegister.eu: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. 4-5-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	Indikation	Indikation	Indikation
116	MorphoSys AG. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Single Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR00208 Combined with Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated wit.. 30-12-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	Population, Studientyp	Population, Studientyp	Population, Studientyp
117	Pharmacyclics LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Brutonâ€™s Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Sub.. 11-11-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31	Intervention	Intervention	Intervention
118	Pharmacyclics LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 2/3 study of the Brutonâ€™s Tyrosine Kinase inhibitor ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in.. 17-12-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000905-38	Indikation	Indikation	Indikation
119	Pharmacyclics, I. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter phase 2 study of Brutonâ€™s tyrosine kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 17-5-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022939-11	Indikation	Indikation	Indikation
120	University of Birmingham. ClinicalTrialsRegister.eu: IciCLLe: 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-	Studientyp	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	11			
121	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	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
122	University of Leeds. ClinicalTrialsRegister.eu: FLAIR: Front-Line therapy in CLL: Assessment of Ibrutinib + Rituximab. 23-6-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001944-76	Intervention	Intervention	Intervention
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**		*Population 1*	*Population 2*	*Population 3*
123	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. WHO ICTRP: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). 8-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640209	Population	Population	Population
124	Boston Biomedical, I. WHO ICTRP: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352558	Population	Population	Population
125	Bruno, C.M. WHO ICTRP: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635074	Indikation	Indikation	Indikation
126	Canadian Cancer Trials Group. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Studientyp	Studientyp	Studientyp
127	Celgene Corporation. WHO ICTRP: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341781	Indikation	Indikation	Indikation
128	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=	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	NCT02419560			
129	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 21-12-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537613	Population	Population	Population
130	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. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268851	Studientyp	Studientyp	Studientyp
131	Emory University. WHO ICTRP: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 15-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614508	Population	Population	Population
132	Georgetown University. WHO ICTRP: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 23-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200848	Studientyp, Intervention, Population	Studientyp, Intervention, Population	Studientyp, Intervention, Population
133	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. 2-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582320	Studientyp	Studientyp	Studientyp
134	Hackensack University Medical Center. WHO ICTRP: Dose Finding Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765) Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446236	Indikation	Indikation	Indikation
135	Janssen Pharmaceutical, K.K. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 18-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556892	Population, Studientyp	Population, Studientyp	Population, Studientyp
136	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. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	NCT01704963			
137	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969266	Population	Population	Population
138	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569750	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
139	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866033	Population	Population	Population
140	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626651	Population, Intervention	Population, Intervention	Population, Intervention
141	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763021	Population	Population	Population
142	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01674322	Population, Endpunkt	Population, Endpunkt	Population, Endpunkt
143	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	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt
144	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	Population	Population	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
145	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	Indikation	Indikation
146	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. 4-1-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390609	Indikation, Studientyp, Endpunkt	Indikation, Studientyp, Endpunkt	Indikation, Studientyp, Endpunkt
147	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638116	Population, Studientyp	Population, Studientyp	Population, Studientyp
148	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381080	Studientyp	Studientyp	Studientyp
149	Janssen, R. & Development, L.L.C. WHO ICTRP: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of JNJ-64052781 Plus Ibrutinib in Lymphoma. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743546	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
150	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	Population, Intervention	Population, Intervention	Population, Intervention
151	Kristie, B. WHO ICTRP: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. 18-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479842	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp
152	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02309580	Indikation	Indikation	Indikation
153	Michael, C. WHO ICTRP: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. 7-12-	Studientyp	Studientyp	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908			
154	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 17-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219737	Indikation	Indikation	Indikation
155	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. 31-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109224	Population	Population	Population
156	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 17-5-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886859	Intervention, Population	Intervention, Population	Intervention, Population
157	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. 17-5-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203526	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp	Indikation, Studientyp
158	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Ibrutinib and Palbociclib Isethionate in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. 9-5-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	Indikation	Indikation	Indikation
159	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. 17-5-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955499	Population	Population	Population
160	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160015	Studientyp, Population, Intervention	Studientyp, Population, Intervention	Studientyp, Population, Intervention
161	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. 9-5-2016.	Indikation	Indikation	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829568			
162	Other Collaborative groups Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib, Rituximab and mini-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) therapy in very elderly patients with newly diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000551594	Indikation	Indikation	Indikation
163	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention	Studientyp, Intervention
164	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With R/R Lymphomas. 2-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587299	Population	Population	Population
165	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Lymphomas. 23-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610998	Population	Population	Population
166	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849654	Studientyp, Population	Studientyp, Population	Studientyp, Population
167	Plymouth Hospitals, N.H.S. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. 28-12-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Indikation	Indikation	Indikation
168	Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267590	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt	Studientyp, Endpunkt
169	TG Therapeutics, I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib in Patients With B-cell Malignancies. 17-5-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006485	Intervention	Intervention	Intervention
170	The Lymphoma Academic Research Org. WHO	Studientyp,	Studientyp,	Studientyp,

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund		
	ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055924	Intervention	Intervention	Intervention
171	University of Birmingham. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. 17-5-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Intervention	Intervention	Intervention
172	University of California, D. WHO ICTRP: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. 9-5-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553941	Indikation	Indikation	Indikation
173	University of Washington. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207062	Population	Population	Population

* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.
a: Für Population 3 wurden die Studien PCYC-1115-CA und PCYC-1116-CA eingeschlossen.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datum:
Clinical Trials.GOV: Last updated
EU Clinical Trials Register: Start date
International Clincial Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Chlorambucil

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
Clinical Trials.GOV		
1	Acerta Pharma BV. ClinicalTrials.gov: Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. 25-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475681	Intervention
2	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 22-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875667	Indikation
3	Celgene Corporation Celgene. ClinicalTrials.gov: Study Of The Effectiveness & Safety Of Lenalidomide Versus Chlorambucil As First Line Therapy For Elderly Patients With B-Cell CLL (The ORIGIN Trial). 12-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910910	Vergleichstherapie
4	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of SDX-101 (R-Etodolac) in Combination With Chlorambucil, and That of	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	Chlorambucil Alone, in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 8-6-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151736	
5	Children's Cancer and Leukaemia Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Radiation Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Children With Hodgkin's Lymphoma. 6-8-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025064	Population
6	Christie Hospital NHS Foundation Trust Celgene Corporation Leukemia Research Fund. ClinicalTrials.gov: RESPeCT: Revlimid Early Stage Poor Prognosis Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) Trial. 2-12-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127542	Intervention
7	Commissie Voor Klinisch Toegepast Onderzoek European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Chlorambucil Compared With Radiation Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage III or Stage IV Follicular Lymphoma. 16-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028691	Indikation
8	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Chlorambucil in Treating Patients With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia. 23-7-2008. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017108	Intervention
9	French Innovative Leukemia Organisation Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: Treatment of Mantle Cell Lymphoma at Diagnosis for Patients Under 65 Years. 11-2-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00285389	Indikation
10	French Innovative Leukemia Organisation Janssen, L.M.P.L. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bortezomib,Bendamustine , Dexamethasone, Patients With Mantle Cell Lymphoma. 15-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740415	Indikation
11	French Study Group on Chronic Lymphoid Leukemia Lymphoma Study Association French Innovative Leukemia Organisation DÃ©partement de Biostatistiques et Informatique MÃ©dicale DBIM. ClinicalTrials.gov: Trial Comparing Chlorambucil to Fludarabine in Patients With Advanced WaldenstrÃ¶m Macroglobulinemia. 18-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566332	Indikation
12	Genentech, I. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access, Open-Label Study of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868893	Studientyp
13	Genzyme, a.S.C.S. ClinicalTrials.gov: Efficacy/Safety of Frontline Alemtuzumab (Campath, MabCampath) vs Chlorambucil in Patients With Progressive B-Cell Lymphocytic Leukemia. 4-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046683	Vergleichstherapie
14	German CLL Study Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Fludarabine or Chlorambucil as First-Line Therapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 5-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262795	Vergleichstherapie
15	Gilead Sciences. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 18-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875	Intervention
16	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Open-label Study of Ofatumumab Added to Chlorambucil in Previously Untreated Japanese Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 16-7-2015.	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563055	
17	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: A Phase II, Open Label, Single Arm, Multicenter Study of Chlorambucil in Japanese Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 4-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808326	Studientyp
18	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. ClinicalTrials.gov: Chlorambucil + Lenalidomide and Lenalidomide Maintenance in Untreated Elderly With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 27-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403246	Intervention
19	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of MabThera (Rituximab) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 12-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00738374	Studientyp, Intervention
20	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe). 24-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056510	Interventaion
21	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of Obinutuzumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905943	Intervention
22	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of MabThera (Rituximab) Plus Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. 6-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532129	Studientyp, Intervention
23	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare Mabthera (Rituximab), Fludarabine and Cyclophosphamide to Mabthera and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Unfavourable Somatic Status. 2-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283386	Intervention
24	Hoffmann-La Roche AbbVie. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	Intervention
25	Hospital Authority, H.K.T.U.o.H.K. ClinicalTrials.gov: Mycophenolate Mofetil in Membranous Nephropathy and Focal Segmental. 22-10-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404833	Indikation
26	International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). ClinicalTrials.gov: Randomized Trial of Chlorambucil Versus Chlorambucil Plus Rituximab Versus Rituximab in MALT Lymphoma. 24-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00210353	Indikation
27	International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). ClinicalTrials.gov: This Trial is a Phase II Study of Chlorambucil and Subcutaneous Rituximab in Patients With Extranodal MALT Lymphoma. 27-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808599	Indikation
28	Jewish General Hospital Novartis Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of Gleevec and Chlorambucil in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. 14-4-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558961	Population
29	JHSPH Center for Clinical Trials National Eye Institute (NEI). ClinicalTrials.gov: Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. 22-6-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132691	Indikation
30	Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co., L. ClinicalTrials.gov: Bendamustine	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	Hydrochloride Injection for Initial Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. 21-8-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109264	
31	Johns Hopkins University. ClinicalTrials.gov: High Dose Cyclophosphamide for Treatment of Scleroderma. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501995	Indikation
32	Leukemia Research Fund Medical Research Council National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia. 17-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004218	Vergleichstherapie
33	Lymphoma Trials Office National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Chlorambucil Compared With No Further Therapy Following Anti-Helicobacter Therapy in Treating Patients With Low-Grade Lymphoma of the Stomach. 19-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003617	Indikation
34	Lymphoma Trials Office National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006250	Indikation
35	Medical Research Council National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Hodgkin's Disease. 3-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003421	Intervention, Studientyp
36	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: Sirolimus Therapy for Idiopathic and Lupus Membranous Nephropathy. 8-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050713	Indikation
37	New Mexico Cancer Care Alliance. ClinicalTrials.gov: Study: Treatment of Relapsed Lymphoid Malignancies With an Anti-Angiogenic Approach. 6-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00250718	Studientyp, Intervention
38	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Temsirolimus (CCI-779) In Mantle Cell Lymphoma (MCL). 10-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117598	Indikation
39	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naÃ¯ve CLL or SLL. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Intervention
40	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-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATEâ„¢-2). 14-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Vergleichstherapie
41	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	Vergleichstherapie
42	Scotland and Newcastle Lymphoma Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Interferon Alfa in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. 16-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003639	Intervention
43	Shandong Lanjin Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Bendamustine	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	Hydrochloride Injection for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 3-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657955	
44	Taunton and Somerset NHS Foundation Trust National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Chlorambucil or Fludarabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Previously Untreated WaldenstrÃ¶m Macroglobulinemia, Splenic Lymphoma, or Lymphoplasmacytic Lymphoma. 23-8-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608374	Indikation
45	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 20-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612311	Intervention
46	University of Liverpool GlaxoSmithKline Napp Pharmaceuticals Limited Chugai Pharma USA. ClinicalTrials.gov: A Trial Looking at Ofatumumab for People With Chronic Lymphocytic Leukaemia Who Cannot Have More Intensive Treatment. 12-10-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678430	Intervention
47	WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH Klinikum Leverkusen gGmbH ribosepharm GmbH Mundipharma Research GmbH & Co KG. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Versus Fludarabine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 24-8-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423032	Intervention
*EU Clinical Trials Register**		
48	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 1/2, MULTI-CENTER,OPEN LABEL STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF A STEPWISE DOSE-ESCALATION SCHEDULE OF LENALIDOMIDE MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY B-CELL CHRONIC LYMP.. 23-2-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004469-32	Population
49	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE (REVLIMIDÂ®) AS MAINTENANCE THERAPY FOR PATIENTS WITH B-CELL CHR.. 14-4-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001626-27	Population, Intervention
50	Cliniques universitaires Saint Luc. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I-II study of low dose CdA combined with valproic acid (VPA) in previously treated B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. 24-11-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019983-35	Population, Intervention
51	Genmab A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia who have failed fludarabine and alem.. 16-5-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006163-31	Population, Intervention
52	Gilead Sciences, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. 10-6-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33	Population, Intervention
53	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multicenter study investigating the safety and efficacy of ofatumumab therapy versus physicians' choice in patients with bulky fludarabine refractory	Population, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	chronic lymphocytic leukaemia (CLL). 9-2-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023066-52	
54	GOELAMS. ClinicalTrialsRegister.eu: Traitement de premiÃ¨re ligne des lymphomes du manteau de patients agÃ©s de 65 Ã 80 ans. Evaluation de l'efficacitÃ©, de la toxicitÃ© et de facteurs pronostiques molÃ©culaires de l'inhibiteur du protÃ©as.. 28-2-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004768-30	Indikation
55	HOVON foundation. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study on the feasibility and efficacy of consolidation with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkinâ€™s lymphoma having achieved partia.. 18-6-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007083-28	Population
56	HOVON foundation. ClinicalTrialsRegister.eu: HOVON 124 WM study: A prospective phase I/II trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or progressive WaldenstrÃ¶m's macroglobulinemia. 19-9-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002711-94	Indikation
57	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study about the use of intensified hybrid chemotherapy regimen ChLVVP/ABVVP in advanced Hodgkin lymphoma patients. 29-12-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005004-14	Intervention
58	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II TRIAL OF BORTEZOMIB (VELCADE) IN COMBINATION WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY WALDENSTROMï¾‘S MACROGLOBULINEMIA OR SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA. A MULTICENTER STUDY. 5-6-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003495-35	Indikation
59	LYSA (The Lymphoma Study Association). ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, phase III, open-label, randomized study in patients with advanced follicular lymphoma evaluating the benefit of maintenance therapy with rituximab (MabthÃ©raÂ®) after induction of res.. 22-2-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001756-36	Indikation
60	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
61	Novartis FarmacÃ©utica, S.A. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio Fase III, multicÃ©ntrico, aleatorizado con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de determinaciÃ³n de dosis y 24 semanas de duraciÃ³n, con el objetivo de evaluar el AIN457 frente a pl.. 15-2-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014835-19	Intervention
62	Novartis FarmacÃ©utica, S.A. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio Fase III, multicÃ©ntrico, aleatorizado con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de determinaciÃ³n de dosis y 28 semanas de duraciÃ³n, para evaluar AIN457 frente a placebo en la induc.. 6-7-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	search/search?query=eudract_number:2009-014834-22	
63	Novartis Pharma Services Ag. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in BehÃ§etâ€™s patients with posterior or panuveitis treated .. 15-10-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011237-27	Indikation
64	ribosepharm GmbH. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTICENTER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE VERSUS CHLORAMBUCIL IN TREATMENT-NAÃ□VE PATIENTS WITH (BINET STAGE B/C) B-CLL REQUIRING THERAPY. 2-12-2004. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000860-28	Vergleichstherapie
65	Sanofi-aventis recherche & dÃ©veloppement. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of Weekly Alvocidib in Patients with Previously Treated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL) Arising from CLL. 28-11-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006152-34	Population, Studientyp
66	Trubion Pharmaceuticals. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TRU-016 in Combination with Bendamustine vs. Bendamustine Alone in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / Estudio.. 19-10-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019554-41	Population, Intervention
67	University of Liverpool. ClinicalTrialsRegister.eu: RIAltO: A Randomised Investigation of Alternative Ofatumumab-containing regimens in less fit patients with CLL. 14-9-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000919-22	Intervention
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)		
68	Action Cancer Belfast, U. WHO ICTRP: Multicentre Cancer Chemotherapy Group Randomised Trial of Adjuvant Chemotherapy for 'Early' Breast Cancer. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN92329652	Indikation
69	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: 506U78 in Treating Patients With Hematologic Cancer and Kidney or Liver Impairment. 7-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004239	Indikation
70	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Antiandrogen Withdrawal in Treating Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002760	Indikation
71	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Aspirin in Treating Patients With Colorectal Cancer That Has Been Surgically Removed. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002527	Indikation
72	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Capecitabine in Treating Patients With Malignant Mesothelioma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004183	Indikation
73	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed During Surgery. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003387	Indikation
74	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Chemotherapy Plus	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia in Second Remission. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002768	
75	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003812	Indikation
76	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Cisplatin Plus Etoposide With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003299	Indikation
77	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy and Exisulind in Treating Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00041054	Indikation
78	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00033696	Indikation
79	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006747	Indikation
80	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Colorectal Cancer. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006103	Indikation
81	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma or Acute Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002494	Intervention, Studientyp
82	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005972	Indikation
83	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006029	Population
84	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Intermediate-Grade or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006125	Population
85	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy Plus Fluoxetine in Treating Patients With Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005850	Indikation
86	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Comparison of Two Combination Chemotherapy Regimens in Treating Patients With Previously Untreated Aggressive Stage II, Stage III, or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma.	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005964	
87	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Conventional or Video-Assisted Surgery in Treating Patients With Lung Metastases. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003724	Indikation
88	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Cyclophosphamide and Filgrastim in Treating Patients With Stage IV, Relapsed, or Refractory Low-Grade Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002501	Indikation
89	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Detection of Early Metastases in Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003006	Indikation
90	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Diagnostic Study of Gene Alterations in Patients With Acute Myeloid Leukemia. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003931	Indikation
91	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Docetaxel in Treating Patients With Solid Tumors. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003565	Indikation
92	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Etoposide in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002880	Population, Intervention
93	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Fludarabine and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Untreated B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003248	Intervention
94	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Gemcitabine Plus Docetaxel or Irinotecan in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004139	Indikation
95	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Gemcitabine Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Pancreatic Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003546	Indikation
96	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Gene Testing in Patients With Colon Cancer. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003571	Indikation
97	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Interleukin-12 in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Breast Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004893	Indikation
98	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Interleukin-2 Plus Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Solid Tumors. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002994	Indikation
99	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Irinotecan in Treating Aging Patients With Solid Tumors. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00026195	Indikation
100	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Irofulven in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003666	Indikation
101	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Karenitecin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015.	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00010218	
102	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Mitoxantrone Following Surgery in Treating Patients With Prostate Cancer at High Risk for Recurrence. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003858	Indikation
103	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Nitrocamptothecin in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005820	Indikation
104	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Omega-3 Fatty Acids in Treating Patients With Advanced Cancer Who Have Significant Weight Loss. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003077	Indikation
105	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Paclitaxel in Treating Older Patients With Solid Tumors. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003092	Indikation
106	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Paclitaxel in Treating Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005646	Indikation
107	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Paclitaxel in Treating Women With Recurrent Solid Tumors. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003130	Indikation
108	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Paclitaxel With or Without Carboplatin in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003117	Indikation
109	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Radiation Therapy With Androgen Suppression in Treating Patients With Prostate Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002889	Indikation
110	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Studying Tissue Samples From Patients With Stage II Colon Cancer Treated on Clinical Trial CLB-9581. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00897429	Indikation
111	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Studying Tissue Samples From Women Who Underwent Chemotherapy for Lymph Node-Positive Stage II or Stage IIIA Breast Cancer on Clinical Trial CLB-9741 or CLB-9344. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00897026	Indikation
112	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Surgery With or Without Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Cancer of the Esophagus. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003118	Indikation
113	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Surgery With or Without Chemotherapy and Radiation Therapy in TreatingPatients With Stage I Rectal Cancer. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023751	Indikation
114	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Talc in Treating Patients With Malignant Pleural Effusion. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002622	Indikation
115	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Thoracoscopy in Patients With Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003566	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
116	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Topotecan in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003675	Indikation
117	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Video-Assisted Surgery in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003692	Indikation
118	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Studying DNA in Tissue Samples From Caucasian and African-American Cancer Patients Who Received Docetaxel on Clinical Trial CLB-9871. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015963	Indikation
119	AZIENDA OSPEDALIERA, S.E.N.E. WHO ICTRP: Use of clembuterol in patients affected by valvular hearth disease and dilated cardiomyopathy - ND. 27-1-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001889-16-IT	Indikation
120	Bandim, H.P. WHO ICTRP: Chloroquine and Amodiaquine for Treatment of Malaria in Children. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00137514	Indikation
121	Baskaran, C. WHO ICTRP: Effectiveness of Balance Training in Chronic Low Back Pain Patients. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222935	Indikation
122	Bristol-Myers Squibb International Corporation. WHO ICTRP: Phase IIB Study of Nivolumab in subjects with Hodgkin's Lymphoma (registrational). 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001509-42-AT	Intervention
123	British National Lymphoma Investigation (BNLI). WHO ICTRP: Randomised Comparison of Cyclical Anthracycline-Based Chemotherapy [PA(BI)OE] with Alternating Chemotherapy [ChlVPP/PABIOE] in Advanced Hodgkin's Disease. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN46778796	Intervention
124	Cadila Health care Ltd. WHO ICTRP: A clinical trial to evaluate the safety and efficacy of ZYH7 compared to Fenofibrate in patients with dyslipidemia. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/11/002147	Indikation
125	Cadila Healthcare Limited. WHO ICTRP: To Compare the Efficacy and Safety of Clindamycin Phosphate 1.2% / Benzoyl Peroxide 5% Gel of CHL Versus DUACÂ® Gel. 7-12-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005666	Indikation
126	Cadila Healthcare Limited. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of mesalamine 800mg(Zydus,CHL) versus AsacolÂ® 800mg (Procter & Gamble Pharmaceuticals) and placebo in patients with moderately active ulcerative colitis. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000237	Indikation
127	Cadila Healthcare Limited. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of mesalamine suppositories and reference drug Canasa suppositories in patients with mild to moderate active Ulcerative Proctitis. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000519	Indikation
128	Cancer Institute and Hospital, C.A.o.M.S. WHO ICTRP: Paclitaxel, Carboplatin, and Gefitinib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024712	Indikation
129	Cancer Research UK, C. WHO ICTRP: A trial to compare radiotherapy alone with radiotherapy followed by chemotherapy in the treatment of non-Hodgkins lymphoma. 13-1-2015.	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18173987	
130	Cancer Research UK, C. WHO ICTRP: Protocol for a randomised trial of triple anti-Heliocobacter therapy versus chlorambucil in an endoscopically diagnosed low grade gastric lymphoma. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN43154562	Indikation
131	Cancer Research UK, C. WHO ICTRP: Randomised comparison of cyclical anthracyline-based chemotherapy [PA(B1)OE] with alternating chemotherapy [Ch1VPP/PABLOE] in advanced Hodgkin's disease. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN63499520	Intervention
132	Cancer Research UK, C. WHO ICTRP: Randomised trial in newly diagnosed Hodgkin's disease: evaluation of drug scheduling (alternating LOPP/EVAP versus LOPP/EVA hybrid) and consolidation radiotherapy. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97767916	Intervention
133	Children's Cancer and Leukaemia Group. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy and/or Radiation Therapy in Treating Young Patients With Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00417014	Population
134	Children's Cancer and Leukaemia Group. WHO ICTRP: Radiation Therapy or Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00416377	Intervention
135	Churchill Pharmaceutical, L.L.C. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Serum Testosterone Levels in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737332	Indikation
136	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Chemotherapy in Treating Patients With Colon Cancer That Can Be Surgically Removed. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002525	Indikation
137	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy in Treating Women With Breast Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003519	Indikation
138	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy in Treating Women With Stage II or Stage IIIA Breast Cancer That Has Spread to the Lymph Nodes. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004125	Indikation
139	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy With or Without Interleukin-2 and Interferon Alfa in Treating Patients With Metastatic Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003027	Indikation
140	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Older Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003150	Indikation
141	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy With or Without PSC 833 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002878	Indikation
142	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Flutamide, Suramin, and Hydrocortisone in Treating Patients With Prostate Cancer. 19-2-2015.	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002881	
143	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Hormone Therapy in Treating Postmenopausal Women With Receptor-Positive Breast Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002646	Indikation
144	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Octreotide Compared With Loperamide Hydrochloride for Chemotherapy-Related Diarrhea in Patients With Colorectal Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003057	Indikation
145	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Two-Drug Combination Chemotherapy Compared With Four-Drug Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003376	Indikation
146	Erasmus Medical Center, D.d.H.C.C. WHO ICTRP: Efficacy and safety of first-line therapy with chlorambucil, rituximab and lenalidomide (RevlimidÂ®) (CR2) in elderly patients and young frail patients with advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A phase II trial. 21-7-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3052	Intervention, Studientyp
147	Fuda Cancer Hospital, G. WHO ICTRP: Safety Study of Cancer Stem Cell Vaccinie to Treat Breast Cancer. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02063893	Indikation
148	Gilead, S. WHO ICTRP: Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	Population
149	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Retrospective Study: Efficacy and Safety of Chlorambucil + Rituximab in CLL Patients. 9-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01862445	Studientyp
150	Gynecologic Oncology Group. WHO ICTRP: Chemotherapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Persistent Ovarian Epithelial Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002819	Indikation
151	Hoffmann-La, R. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Safety of Tocilizumab Plus Standard of Care Premedication Given Before Obinutuzumab+Chlorambucil Administration in Patients With Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Who Have Comorbidities. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336048	Intervention
152	Istituto, A., I. WHO ICTRP: Optimal Blood Pressure and Cholesterol Targets for Preventing Recurrent Stroke in Hypertensives. 14-3-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563731	Indikation
153	Medical Research Council, M. WHO ICTRP: Third Medical Research Council Trial in Chronic Lymphomatic Leukaemia. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23736115	Vergleichstherapie
154	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy With or Without Bone Marrow or Stem Cell Transplantation in Treating Men With Untreated Germ Cell Tumors. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002596	Indikation
155	Merck, S., Dohme Corp., & Co., I. WHO ICTRP: MK-3475 (pembrolizumab) in	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
	subjects with Classical Hodgkin Lymphoma. 11-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004482-24-SE	
156	Mundipharma Research Ltd (. WHO ICTRP: Phase III, open-label, randomised, multicentre efficacy and safety study of bendamustine hydrochloride versus chlorambucil in treatment-naive patients with (Binet Stage B/C) chronic B-Cell Lymphocytic Leukaemia (B-CLL) requiring therapy. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN03739647	Vergleichstherapie
157	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: 506U78 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003545	Indikation
158	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Aminocamptothecin in Treating Patients With Refractory or Recurrent Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002745	Population, Intervention
159	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Carboxyamidotriazole in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006486	Indikation
160	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy Plus PSC 833 Followed by Interleukin-2 in Treating Patients With Acute Myelogenous Leukemia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002925	Indikation
161	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy, Surgery, and Radiation Therapy With or Without Dexrazoxane and Trastuzumab in Treating Women With Stage III or Stage IV Breast Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00016276	Indikation
162	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Comparison of Two Different Doses of STI571 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00009906	Indikation
163	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Edrecolomab in Treating Patients With Stage II Colon Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002968	Indikation
164	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma Who Have Abnormal Liver or Kidney Function or Who Have Received Radiation Therapy to the Pelvis. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003368	Indikation
165	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Surgery With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002852	Indikation
166	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Trastuzumab in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-small Cell Lung Cancer That Overexpresses HER2. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004883	Indikation
167	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Vaccine Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Advanced Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005949	Indikation
168	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Gefitinib in Treating Patients With Malignant Mesothelioma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025207	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
169	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Progressive, Refractory, or Recurrent Stage II or Stage III Testicular or Ovarian Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042952	Indikation
170	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Radiation Therapy After Prostatectomy in Treating Patients With Stage III Prostate Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00394511	Indikation
171	National Cancer Institute (. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166463	Population, Intervention
172	NCIC Clinical Trials Group. WHO ICTRP: Vinorelbine Plus Cisplatin or No Further Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Surgically Removed. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002583	Indikation
173	Other Collaborative groups Australasian leukemia and lymphoma group (ALLG). WHO ICTRP: An Australasian, phase II, multicentre, randomised, study investigating efficacy and safety for dose reduced fludarabine, cyclophosphamide and intravenous obinutuzumab (G-FC3) versus oral chlorambucil and intravenous obinutuzumab (G-Clb) in previously untreated, comorbid, elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). 14-4-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000376640	Intervention
174	Radiation Therapy Oncology Group. WHO ICTRP: Chemotherapy Plus Radiation Therapy With or Without Surgery in Treating Patients With Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer. 23-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002550	Indikation
175	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK). WHO ICTRP: A study of the efficacy of a combination of chlorambucil and lomustine and etoposide (CLE 56) for absolute refractory prostate cancer. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50615178	Indikation
176	Scotland &amp & Newcastle Lymphoma Group (. WHO ICTRP: Randomised Controlled Trial of CID versus CD for Induction of Remission in Low Grade Non-Hodgkin's Lymphoma and Randomised Controlled Assessment of Interferon as Maintenance Treatment after Remission Induction. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53211392	Indikation
177	Sintetica, S.A. WHO ICTRP: Chloroprocaine 1 % - Spinal Block. 25-1-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481505	Indikation
178	Sintetica, S.A. WHO ICTRP: Chloroprocaine 2% - Axillary Block. 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02385097	Indikation
179	Southampton University Hospitals NHS Trust (UK). WHO ICTRP: Chlorambucil versus chlorambucil plus rituximab versus rituximab alone in malt lymphoma. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11144129	Indikation
180	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: S9415 Chemotherapy in Patients With Stage II or III Colon Cancer That Has Been Surgically Removed. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002593	Indikation
181	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: S9628 Dexamethasone Plus Interferon Alfa in Treating Patients With Primary Systemic Amyloidosis. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002849	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
182	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: S9901 Combination Chemotherapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Men With Stage III or Stage IV Hodgkin's Disease. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005090	Intervention
183	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: S9927 Radiation Therapy After Surgery, Chemotherapy, and/or Hormone Therapy in Stage II Breast Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005983	Indikation
184	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: SWOG-8814 Tamoxifen With or Without Combination Chemotherapy in Postmenopausal Women Who Have Undergone Surgery for Breast Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929591	Indikation
185	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: SWOG-9133 RT w/ or w/o Doxorubicin and Vinblastine in Stage I or Stage II Hodgkin's Disease. 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002495	Indikation
186	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: SWOG-9208 Quality of Life and Health Status in Patients With Stage I or Stage II Hodgkin's Disease. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002563	Studientyp
187	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: SWOG-9304 Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Rectal Cancer That Has Been Surgically Removed. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002551	Indikation
188	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: SWOG-9321 Melphalan, TBI, and Transplant vs Combo Chemo in Untreated Myeloma. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002548	Indikation
189	Southwest Oncology Group. WHO ICTRP: SWOG-9416: Chemotherapy, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002642	Indikation
190	TG Therapeutics, I. WHO ICTRP: TGR-1202, a PI3K Delta Inhibitor, in Combination With Obinutuzumab and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 15-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02100852	Studientyp, Intervention
191	UK Co-ordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR). WHO ICTRP: A comparison of hybrid chemotherapy versus hybrid chemotherapy and autotransplant in poor prognosis Hodgkin's disease. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39498786	Intervention
192	University of Bristol (UK). WHO ICTRP: Immunosuppression for progressive membranous nephropathy. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN99959692	Indikation
193	University of Hawaii. WHO ICTRP: Children's Healthy Living Program. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881373	Indikation
194	Zydus Research Centre. WHO ICTRP: to evaluate the safety and efficacy of PEGEPO (Pegylated Erythropoietin) in healthy volunteers and patients with chronic renal failure on haemodialysis.Ã¢?? 25-4-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/01/003278	Indikation

* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.
a: Die Suche nach Chlorambucil erfolgte für einen indirekten Vergleich mit Population 2, aufgrund dessen beziehen sich die Ausschlussgründe lediglich auf Population 2.

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund[a]
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datum: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *EU Clinical Trials Register*: Start date *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Last refreshed on		

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT und weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-158 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 4-158 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1115-CA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil bei ≥ 65 jährigen Patienten, die keine Vortherapie gegen Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) oder das Kleinzellige Lymphozytische Lymphom (SLL; *Small Lymphocytic Lymphoma*) erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Blockrandomisierung nach geographischer Region (US vs. nicht US) und Stratifizierung nach ECOG *Performance Status* (0 und 1 vs. 2) und fortgeschrittenem RAI-Stadium (≤ II vs. III-IV) **Verblindung**: offen **Studienhorizont**: n. a., da ereignisorientiert; schätzungsweise 2-3 Jahre **Design**: zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
4	Probanden/Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** • Männer und Frauen ≥ 65 Jahre • Patienten zwischen 65 und 70 Jahren müssen mind. eine der folgenden Komorbiditäten aufweisen, die eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ausschließen: o Kreatinin *Clearance* < 70 mL/min o Thrombozytenanzahl < 100.000/µL oder Hämoglobin < 10 g/dL o klinisch ersichtliche Autoimmun-Zytopenie (autoimmune hämolytische Anämie oder immune Thrombozytopenie) o ECOG PS = 1 oder 2 • Diagnose einer CLL/SLL entsprechend der IWCLL 2008-Kriterien • aktive Erkrankung, die mind. eines der IWCLL 2008-Kriterien zur Notwendigkeit einer Therapie erfüllt o Anzeichen eines progressiven Knochenmarksversagen, manifestiert durch Entwicklung oder Verschlechterung einer Anämie (Hämoglobin < 10 g/dL) und/oder einer Thombozytopenie (Thrombozyten < 100.000/µL) o massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen) progressive oder symptomatische Splenomegalie o Schwellung der Lymphknoten (längster Durchmesser mind. 10 cm) oder progressive oder symptomatische Lymphadenopathie o progressive Lymphozytose, mit einer Steigerung von mehr als 50 % über eine Periode von zwei Monaten oder eine Verdoppelungszeit der Lymphozyten von < 6 Monate o Autoimmun-Anämie und/oder Thrombozytopenie, mit geringem Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o konstitutionelle Symptome, definiert als eine oder mehr der folgenden krankheitsbezogenen Symptomen: unbeabsichtigter Gewichtsverlust > 10 % innerhalb von sechs Monaten vor dem *Screening*, maßgebliche Erschöpfung, Fieber > 38°C für zwei oder mehr Wochen vor dem *Screening* ohne ersichtliche Infektion, Nachtschweiß für mehr als einen Monat vor dem *Screening* ohne ersichtliche Infektion • durch Computertomographie (CT) messbarer Lymphknotenbefall, definiert durch mind. ein Lymphknoten > 1,5 cm im längsten Durchmesser • ECOG PS 0-2 • Lebenserwartung > 4 Monate nach Randomisierung • adäquate hämatologische Funktion, definiert durch folgende Laborwerte: o absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) ≥ 1000 Zellen/µL o Thrombozytenzahl ≥ 50.000 Zellen/µL ohne Transfusionsgabe • Adäquate Leberfunktion definiert durch folgende Laborwerte: o Serum Aspartattransaminase (AST/GOT) und Alanintransaminase (ALT/SGPT) < 2,5-fache des oberen Limits der Normalwerte (*Upper Limit of Normal*, ULN) o gesamt-Bilirubin ≤ 1,5x ULN • Adäquate Nierenfunktion definiert durch folgende Laborwerte: o geschätzter Kreatinin *Clearance* ≥ 30 ml/min • Bereitschaft während der gesamten Studie alle ambulanten Behandlungen, Laboruntersuchungen und radiologischen Erhebungen in der Einrichtung wahrzunehmen, die die Studienmedikation ausgibt • Bereitschaft der männlichen Patienten eine effektive Verhütungsmethode einzusetzen, zur Verhütung während der Studie und drei Monate nach der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bei Verkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter • Fähigkeit zum Verständnis der Studienvorgaben und Bereitschaft diese einzuhalten **Ausschlusskriterien:** • Befall des ZNS durch Lymphom oder Leukämie • vorangegangene oder akute Richter-Transformation oder prolymphozytische Leukämie • dokumentierte Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del17p13.1) in ≥ 20 % der Zellen, festgestellt durch FISH oder zytogenetische Untersuchung • unkontrollierte Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) oder idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), wie z. B. jene Pat. mit einem fallenden Hämoglobin-Level oder Thrombozytenanzahl zusätzlich zur Autoimmun-Destruktion innerhalt der vier Wochen vor Randomisierung oder die Notwendigkeit von täglichem Prednison ≥ 20 mg/Tag (oder kortikosteroid Äquivalenten) zur Kontrolle der Autoimmunerkrankung • jegliche Vorbehandlung von CLL/SLL (Chemotherapie, Radiotherapie und/oder monoklonale Antikörper) • Erhalt jeglicher Immuntherapien, Impfungen oder Studienmedikamente innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung • Einsatz von systemischen Kortikosteroiden mit täglichen Dosen von > 20 mg Prednison (oder kortikosteroid Äquivalenten) oder Steroide zur Kontrolle der Leukämie oder der Verringerung der Anzahl der weißen Blutzellen • größere Operationen innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung • frühere maligne Erkrankungen, mit Ausnahme von: o maligne Erkrankungen, die mit kurativer Intention therapiert wurden und keiner Evidenz für eine aktive Erkrankung für mehr als drei Jahre vor dem *Screening* und geringem Risiko des Wiederauftretens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o adäquat behandelter Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigomaligna-Melanom o in situ Zervix-Karzinom (jeweils ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung) • gegenwärtig aktive, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung, wie unkontrollierte Arrhythmien oder Klasse 3 oder 4 kongestive Herzinsuffizienz, wie definiert nach der *New York Heart Association Funcional Classification*; oder Myokardinfarkt, instabile Angina oder akutes Koronarsyndrom innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung • Unfähigkeit, Kapseln zu schlucken oder eine Erkrankung, die den GI-Trakt wesentlich beeinflusst (einschließlich Malabsorptinossyndrom, Dünndarmresektion oder schlecht kontrollierbare chronisch entzündliche Darmerkrankung) • unkontrollierte, aktive Pilz-, Bakterien-, Virus- oder andere Infektion (definiert als anhaltende Zeichen/Symptome bezogen auf die Infektion und ohne Verbesserung trotz Antibiotika oder andere Behandlungen), die intravenöses Antibiotika erfordern • bekannte HIV-Infektion • serologischer Hinweise auf eine Hepatitis B- oder C-Infektion. Pat., welche positiv für Hepatitis *Core Antibody* und negativ für Hepatitis B Oberflächenantigene sind, müssen ein negatives PCR-Ergebnis aufweisen vor Randomisierung. Jene, die positiv für das Hepatitis B Oberflächenantigen sind oder ein positives PCR-Ergebnis zeigen, werden ausgeschlossen. • Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • gegenwärtige lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder Dysfunktion des Organsystems, die aus Sicht des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Studie gefährden könnte • Antikoagulanzientherapie mit Warfarin erforderlich • Notwendigkeit der Behandlung mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einem starken CYP 3A4/5 und/oder CYP2D6 Inhibitor
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Jan Burger, MD. The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, United States 88 Studienzentren: USA (16), EU (42), 30 Zentren in sechs anderen Ländern (u. a. China, Kanada, Australien)

5	Interventionen
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.
		Screening-Phase:
		≤ 28 Tage vor Randomisierung
		Behandlungsphase:
		A: Chlorambucil
		• Chlorambucil (p. o.): Tag eins und 15 eines 28 Tage-Zyklus. Fortführung der Behandlung für mind. drei und max. 12 Zyklen
		  o Zyklus 1: 0,5 mg/kg
		  o Zyklus 2: bei guter Verträglichkeit kann an Tag eins eines jeden Zyklus die Dosis um 0,1 mg/kg erhöht werden bis auf ein Maximum von 0,8 mg/kg
		B: Ibrutinib:
		• Ibrutinib (p. o.) 420 mg pro Tag (3 Kapseln à 140 mg)
		Follow-up-Phase:
		• nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression
		• nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, *Lost to Follow-up*, Widerruf der Einwilligung oder Studienende

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium**: • PFS (IRC) **Sekundäres Zielkriterium**: Wirksamkeit • Gesamtansprechen (ORR) (IRC) • Anzahl an Pat. mit MRD-negativem vollständigem Ansprechen (CR) • FACIT-Fatigue • Gesamtüberleben (OS) • Hämatologische Verbesserung (Hämoglobin und Thrombozyten) Sicherheit • Nebenwirkung und Verträglichkeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Zielkriterien: • PRO (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L) • Ressourcenverbrauch (*medical resource utilization*, MRU) • behandlungsbedingte Veränderungen bezogen auf Immunglobulinstatus, krankheitsbezogene Symptome, Zeit bis zum Behandlungsmisserfolg, Zeit bis zur Folgebehandlung • pharmakokinetische Eigenschaften • potenziell prädiktive Biomarker und/ krankheitsbezogene Resistenz-mechanismen • Anteil der Patienten mit erhöhtem TSH (Thyroidea Stimulierendes Hormon)-Wert verglichen mit dem Basis-Wert • Anteil der Patienten mit niedrigem fT4 (freies Tetrajodthyronin) verglichen zum Basiswert • Rate of hematological improvement in patients with baseline neutropenia **Erhebungsmethoden und –zeitpunkte:** • Nebenwirkungen:< 28 Tage vor Randomisierung, < 3 Tage vor Zyklus 1, Wo. 2, Wo. 6, Wo. 8, ab Zyklus 3 alle 4 Wochen, ab Zyklus 13-25 alle 8 Wochen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit* • EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, FACIT-Fatigue: :beim ersten Prüfarztbesuch vor jeglicher Prozedur oder ärztlicher Behandlung, < 28 Tage vor Randomisierung, < 3 Tage vor Zyklus 1, Wo. 4, Wo. 8, ab Zyklus 3 alle 4 Wochen, ab Zyklus 13-25 alle 8 Wochen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit* • Gesamtansprechen: Wo. 5, Wo. 9, ab Zyklus 13-25 alle 4 Zyklen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende • krankheitsbedingte Symptome: < 28 Tage vor Randomisierung, < 3 Tage vor Zyklus 1, Wo. 4, ab Zyklus 3 alle 4 Wochen, ab Zyklus 13 alle 8 Wochen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit* • Hämatologie: < 28 Tage vor Randomisierung, < 3 Tage vor Zyklus 1,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wo. 2, Wo. 6, Wo. 8, ab Zyklus 3 alle 2 Wochen, ab Zyklus 8-12 alle 4 Wochen, ab Zyklus 13-25 alle 8 Wochen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit* • potenziell prädiktive Biomarker und Resistenzmechanismen: < 3 Tage vor Zyklus 1, Wo. 2, Wo. 4, Wo. 5, Wo. 9, ab Zyklus 13-25 alle 4 Zyklen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit* • Serum-Immunglobulinstatus: < 3 Tage vor Zyklus 1, Wo. 3, Wo. 5, Wo. 7, Wo. 9, ab Zyklus 13-25 alle 4 Zyklen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit* • Ressourcenverbrauch (*Medical Resource Utilization*, MRU): Wo. 2, Wo. 4, Wo. 6, ab Zyklus 3 alle 4 Wochen, ab Zyklus 13-25 alle 8 Wochen, ab Zyklus 30 alle 6 Monate bis zur Progressionsfreiheit oder Studienende, *End of Treatment Safety Visit* • *Follow-up*: o EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, FACIT-Fatigue, Hämatologie, krankheitsbedingte Symptome, OR: Pat., die die Behandlung ohne IRC-bestätigte Progression abbrechen, werden für die ersten zwei Jahre nach dem Beginn der Behandlung alle vier Monate weiter begleitet. Danach alle sechs Monate bis zur Progression oder Studienende. **Definition**: • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • Ansprechen gemäß den IWCLL 2008-Kritierien • ORR: Anteil der Pat., die CR, CRi, nPR, PR über den Studienverlauf erlangen • Nebenwirkungen: Schweregrad der Nebenwirkungen basierend auf den CTCAE 4.03-Kriterien, codiert nach MedDRA Version 17.1 • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • Zusammenfassung der Veränderungen im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		FACIT-Fatigue *Score* • hämatologische Verbesserung: bei Pat. mit Zytopenie (Hämoglobin < 11 g/dL und/oder Thrombozyten < 100,000 Zellen/µL) zur *Baseline*, wird der Anteil der Pat. mit anhaltenden hämatologischen Verbesserungen erfasst. Als anhaltende Verbesserung wird definiert: Zytopenie ≥ 50% oder Hämoglobin ≥ 11 g/dL oder Thrombozyten ≥ 100,000 Zellen/µL mit einer Dauer der Verbesserung für ≥ 60 Tagen ohne Transfusion von Blut oder Wachstumsfaktoren
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von mind. 272 Teilnehmern (136 pro Arm). Die Stichprobengröße wurde basierend auf folgenden Annahmen berechnet: • 1:1 Randomisierung • eine einheitliche Zuwachsrate von ca. 40 Studienteilnehmern pro Monat • Ziel Hazard Ratio: 0,5 • Bei 81 Progressionsereignissen kann mit einer Power von 85 % die Detektion des Ziel-HR von 0,5 bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 (basierend auf einem Log-Rang-Test) gewährleistet werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalyse für PFS geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert durch ein IRT/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: • geographische Region (US vs. nicht US) Bei Randomisierung wurde stratifiziert nach: • ECOG (0 und 1 vs. 2) • fortgeschrittenes RAI Stadium (≤ II vs. III-IV)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung. Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchführten oder die Daten analysierten nicht bekannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet Review des Ansprechens durch ein zentrales, unabhängiges Komitee, dessen Mitglieder bezüglich der Behandlung verblindet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; die Schätzung des HR mit dem korrespondierenden 95 % Konfidenzintervall wurde mit dem Cox-Regressionsmodell berechnet • Gesamtansprechen: Vergleich der Gruppen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Test • MRD-negatives, vollständiges Ansprechen (CR): Vergleich der Gruppen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Test • OS: Schätzung der Überlebenskurven durch Kaplan Meier-Kurven • Anteil Studienteilnehmer mit hämatologischer Verbesserung: Vergleich durch chi²-Test • Zeit bis hämatologische Verbesserung: Vergleich durch nicht stratifizierten Log Rank-Test. Die Verteilung wird mit der Kaplan Meier-Kurve geschätzt • Veränderungen im FACIT-Fatigue *Score*: Zusammenfassung • Verteilung EFS: Kaplan Meier-Schätzung des Medians mit korrespondierendem 95 % Konfidenzintervall
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Sensitivitätsanalyse für PFS: o Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn einer antineoplastischen Therapie o Cox-Modell ohne Stratifizierung o Test des Zeitintervalls zwischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebungen des Ansprechens anhand eines Mann-Whitney-Wilcoxon-Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen o Prüfarzt erhobene Auswertung durch stratifizierten Log Rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressionsmodell o IRC erhobene Auswertung durch stratifizierten Log Rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressionsmodell • Subgruppenanalyse von PFS nach folgenden Subgruppen: o ECOG (0 und 1 vs. 2) o fortgeschrittenes RAI Stadium (ja/nein; fortgeschritten wird als Stadium 3-4 definiert) o geographische Region (USA vs. nicht USA) o *Bulky Disease* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm) o erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (nein (≤ ULN) vs. ja (> ULN)) o Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein) o Chromosom 11q Deletion (ja vs. nein) o Serum β_2 Mikroglobulin (≤ 3. mg/L vs. > 3.5 mg/L) • Subgruppenanalyse von Nebenwirkungen: o begleitende Verwendung eines CYP3A Inhibitors (ja vs. nein) o begleitende Verwendung eines starken CYP3A Inhibitors (ja vs. nein) • Subgruppenanalyse von Nebenwirkungen und PFS: o Alter (< 70 vs. ≥ 70) o Geschlecht (männlich vs. weiblich) o Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß) o Geographische Region (US vs. nicht US) o histologische Diagnose (CLL vs. SLL)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 269[b] A: n = 133 B: n = 136 b) n = 267 A: n = 132 B: n = 135 c) n = 269 A: n = 133 B: n = 136
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: n = 80 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 37 o aufgrund neuer Therapie (nicht Stammzellentransplantation): n = 4 o andere: n = 33 • Widerruf des *Informed Consent*: n = 1 • nicht akzeptable Nebenwirkungen: n = 30 • IRC-konforme Krankheitsprogression: n = 6 • Rücktritt von der Therapie durch Pat.: n = 6 B: n = 18 • Widerruf des *informed consent*: n = 1 • nicht akzeptable Nebenwirkungen: n = 12 • IRC-konforme Krankheitsprogression n = 2 • Rücktritt von der Therapie durch Pat.: n = 1 • Tod: n = 2
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 21.03.2013 Studienende: 28.05.2015 Nachbeobachtung: Erfolgt im Rahmen der Studie PCYC-1116-CA
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010
b: ursprünglich wurden 273 Pat. randomisiert. Vier Personen wurden aufgrund von GCP Verletzungen ausgeschlossen.

AIHA: Autoimmunhämolytische Anämien; ALT: Alanintransaminase; ANC: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten; AST: Serum Aspartattransaminase; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CR: *Complete Response* (vollständiges Ansprechen); CRi: CR mit unvollständiger Knochenmark Erholung; CT: Computertomographie; FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; fT4: freies Tetrajodthyronin; GI-Trakt: Gastrointestinal-Trakt; HR: Hazard-Ratio; IRC: *Independent Review Committee*; IRT: *Interactive Response Technology;* ITP*:* idiopathische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
thrombozytopenische Purpura; IWRS: *Interactive Web Response System*; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MRD: *Minimal Residual Disease* (minimal verbleibende Erkrankung); MRU: *Medical Resource Utilization* (Ressourcenverbrauch); n. a.: nicht anwendbar; nPR: *Nodular Partial Remission* (partielle Rückbildung der Knoten); OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progressionfree Survival* (Progressionsfreies Überleben); p. o.: per os; PR: *Partial Response* (partielles Ansprechen); PS: *Progression Score*; SLL: Kleinzellig Lymphozytisches Lymphom; TSH: Thyroidea Stimulierendes Hormon; ULN: *Upper Limit of Normal* (oberes Limit des Normalwerts); Quelle: [43, 58]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

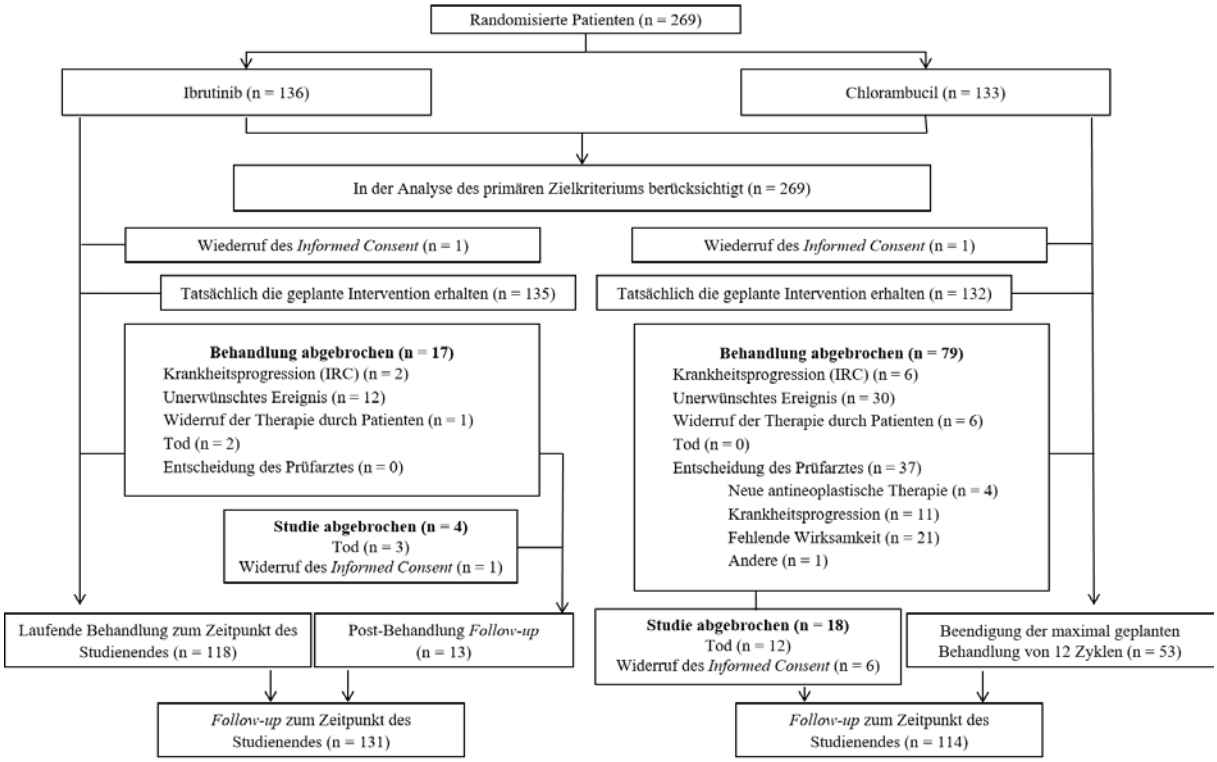


Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1116-CA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Erweiterungsstudie zu Patienten mit Chronisch Lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem Lymphozytischen Lymphom (SLL; *Small Lymphocytic Lymphoma*), die Teilnehmer der Studie PCYC-1115-CA waren, zur • Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib • Ermittlung von PFS, ORR, DOR, OS,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit bis zur nächsten Therapie • *long-term* Verfolgung der Patienten nach Ende der Studie PCYC-1115-CA
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** nicht-randomisiert **Verblindung:** offen **Studienhorizont:** 5 Jahre **Design:** Crossover assignment **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Randomisiert in Studie PCYC-1115-CA • Einverständniserklärung zur Teilnahme an PCYC-1116-CA • Durch das unabhängige Komitee bestätigte Krankheitsprogression oder Beendigung der Studie PCYC-1115-CA **Zusätzliche Einschlusskriterien für eine Zweitlinientherapie mit Ibrutinib:** • IRC-bestätigte Progression in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA oder Prüfarzt-bestätigte Progression in der Erweiterungsstudie PCYC-1116-CA • Behandlung mit Chlorambucil für mind. 3 Zyklen • Dokumentierte, protokoll-basierte Gründe für Therapieabbruch mit Chlorambucill o Kein Ansprechen im Vergleich zur *Baseline* nach Zyklus 5 bezüglich radiographisch ermittelter Krankheitsparameter nach Zyklus 5; kein weiteres Ansprechen (definiert als nicht Erreichen einer PR oder Erreichen eines Plateaus ohne weitere Verbesserung der Krankheitsparameter) nach 6 Zyklen; Unverträglichkeit der Therapie (Toxizität ≥ Grad 3 trotz angemessener Dosisreduktion und optimiertem Symptommanagement); Erreichen der maximalen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzahl von 12 Behandlungs-zyklen mit Chlormabucil • *High-risk* für Therapieversagen bei Standard Chemotherapie aufgrund von IRC-bestätigter Progression innerhalb von 12 Monaten der letzten Behandlung mit Chlorambucil; oder *High-risk* für Therapieversagen durch erworbene 17p-Deletion oder Mutatioon von TP53 • adäquate hämatologische Funktion, definiert durch folgende Laborwerte: o absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) $\geq 0{,}75 \times 10^9$ Zellen/L o Thrombozytenzahl $\geq 30 \times 10^9$ Zellen/L ohne Transfusionsgabe • Adäquate Leberfunktion definiert durch folgende Laborwerte: o Serum Aspartattransaminase (AST) und Alanintransaminase (ALT) < 2,5-fache des oberen Limits der Normalwerte (*Upper Limit of Normal*, ULN) o gesamt-Bilirubin ≤ 1,5x ULN • Adäquate Nierenfunktion definiert durch folgende Laborwerte: o geschätzter Kreatinin *Clearance* ≥ 30 ml/min • aktive CLL/SLL Erkrankung, die mind. eines der IWCLL 2008-Kriterien zur Notwendigkeit einer Therapie erfüllt analog zu PCYC-1115-CA • Einverständnis des Sponsors **Ausschlusskriterien für eine Zweitlinientherapie mit Ibrutinib:** • Progression, die das zentrale Nervensystem betrifft oder mit einer Transformation zu einer anderen Histologie verbunden ist • CLL-Intervention mit anderer Chemotherapie, Immuntherapie oder anderem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff • Zeitraum größer als zwölf Monate zwischen Abbruch der Behandlung mit Chlorambucil und geplantem Beginn der Therapie mit Ibrutinib • Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff oder Erhalt eines anderen in der Prüfung befindlichen Wirkstoffs innerhalb der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten vier Wochen • Notwendigkeit der Therapie mit einem starken CYP3A4/5-Inhibitors • Nicht-kontrollierte systemische Infektion, die die Verabreichung (i.v.) von Antibiotika erfordert • Protokollverletzung in PCYC-1115-CA
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Lori Styles, MD, Study Director, Pharmycyclics 108 Studienzentren USA (22), Australien (10), Belgien (7), Kanada (3), China (5), Tschechische Republik (3), Irland (3), Israel (6), Italien (9), Neuseeland (5), Polen (5), Russland (2), Spanien (6), Türkei (6), Ukraine (7), UK (9)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten ≥ 65 Jahre erhalten eine personalisierte Behandlung entsprechend des Therapieregimen der vorangegangenen Studie. **a.** Post-Chlorambucil Therapie Follow-up keine Progression - Patienten in diesem Arm haben die Therapie mit Chlorambucil abgeschlossen **b.** Post-Ibrutinib Therapie Follow-up keine Progression - Dosis entsprechend der in PCYC-1115-CA ermittelten, tolerierten Dosis **c.** Zweitlinientherapie mit Ibrutinib - Ibrutinib (p. o.) 420 mg pro Tag (3 Kapseln à 140 mg) **d.** Andere Antitumor-Therapie - Nach Ermessen des Prüfarztes
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Ziel:** • PFS • Bewertung der Sicherheit von Ibrutinib in Patienten, die in der Studie PCYC-1115 in den Ibrutinib-Arm randomisiert wurden • Langzeit Follow-up und Beobachtung der Zweitlinientherapie • Beurteilung der Wirksamkeit der Zweitlinientherapie • Erhebung von ORR, DOR, PFS, OS und Dauer bis zur nächsten Therapie **Erhebungsmethoden und –zeitpunkte:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a: Post-Chlorambucil Therapie Follow-up keine Progression Nebenwirkungen • Tag 1 alle 4 Monate bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Chlorambucil in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *End-of-Study Visit* Gesamtansprechen • Beibehaltung des Zeitplans der Studie PCYC-1115-CA ECOG • Tag 1 alle 4 Monate bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Chlorambucil in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Study Visit* Hämatologie • Tag 1 alle 4 Monate bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Chlorambucil in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Study Visit* Krankheitsbedingte Symptome • Tag 1 alle 4 Monate bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Chlorambucil in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Study Visit* *Patient-reported outcome* (EQ-5D, FACit-Fatigue) • Tag 1 ungerader Monate bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Chlorambucil in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Study Visit* **b: Post-Ibrutinib Therapie Follow-up keine Progression** Nebenwirkungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Ibrutinib in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *End-of-Treatment Visit* • *End-of-Study Visit* <u>ECOG</u> • Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Ibrutinib in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *Pre-PD Follow-up Visit* • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Treatment Visit* • *End-of-Study Visit* <u>Hämatologie</u> • Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Ibrutinib in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *Pre-PD Follow-up Visit* • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Treatment Visit* • *End-of-Study Visit* <u>Krankheitsbedingte Symptome & Gesamtansprechen</u> • Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Ibrutinib in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur Progression oder Studienende • *Pre-PD Follow-up Visit* • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Treatment Visit* • *End-of-Study Visit* <u>*Patient-reported outcome* (EQ-5D, FACit-Fatigue)</u> • Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Ibrutinib in der vorangegangenen Studie PCYC-1115-CA, danach alle 6 Monate bis zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Progression oder Studienende • *Pre-PD Follow-up Visit* • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Study Visit* **c: Zweitlinientherapie mit Ibrutinib nach Progression** <u>Nebenwirkungen</u> • Tag 1 Zyklus 1-6 • ab Zyklus 7 Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis zum Abbruch der Therapie mit Ibrutinib • *End-of-Treatment Visit* • *End-of-Study Visit* <u>Gesamtansprechen</u> • Eignungsuntersuchung • Tag 1 Zyklus 1-6 • ab Zyklus 7 alle 4 Zyklen • *Pre-PD Follow-up Visit* • *Suspected-PD Visit* <u>ECOG</u> • Eignungsuntersuchung • Tag 1 Zyklus 1-6 • ab Zyklus 7 Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis zum Abbruch der Therapie mit Ibrutinib • *Pre-PD Follow-up Visit* • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Treatment Visit* • *End-of-Study Visit* <u>Hämatologie</u> • Eignungsuntersuchung • Tag 1 Zyklus 1-6 • ab Zyklus 7 Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis zum Abbruch der Therapie mit Ibrutinib • *Pre-PD Follow-up Visit* • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Treatment Visit* • *End-of-Study Visit* <u>Krankheitsbedingte Symptome</u> • Eignungsuntersuchung • Tag 1 Zyklus 1-6 • ab Zyklus 7 Tag 1 aller Zyklen mit ungerader Nummer bis zum Abbruch der Therapie mit Ibrutinib

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• *Pre-PD Follow-up Visit* • *Suspected-PD Visit* • *End-of-Treatment Visit* • *End-of-Study Visit* **d: Andere Antitumor-Therapie oder keine Zweitlinientherapie** Gesamtansprechen • *Suspected-PD Visit* ECOG • *Suspected-PD Visit* Hämatologie • *Suspected-PD Visit* Krankheitsbedingte Symptome • *Suspected-PD Visit* Überleben • *Follow-up Visits* • *End-of-Study Visit* **Definitionen:** PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Progressionsfreiheit oder Tod jeglicher Ursache, Erhebung nur durch Prüfarzt Ansprechen gemäß den IWCLL 2008-Kriterien ORR: Anteil Patienten, die CR, Cri, nPR, PR über den Studienverlauf erlangen OS: Zeitraum von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache Nebenwirkungen: Schweregrad der Nebenwirkungen basierend auf den CTCAE 4.03-Kriterien, kodiert nach MedDRA Version 17.1
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Trifft nicht zu.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Trifft nicht zu.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Trifft nicht zu. Randomisierung erfolgte in Studie PCYC-1116-CA
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Trifft nicht zu.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Trifft nicht zu.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Trifft nicht zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Trifft nicht zu.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, erfolgt die statistische Auswertung rein deskriptiv. Jeder Endpunkt wird, basierend auf den in der Studie PCYC-1115-CA definierten Subgruppen, deskriptiv analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Trifft nicht zu.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Die Anzahl der Studienteilnehmer wird durch den Transfer der Teilnehmer aus der Studie PCYC-1115-CA in die *Follow-up* Studie PCYC-1116-CA bestimmt. a) Trifft nicht zu. b) Trifft nicht zu. c) Trifft nicht zu.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• Widerruf der Einverständniserklärung für *Follow-up* • *Lost to Follow-up* • Ausschluss durch Entscheidung des Sponsors • Tod
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	**Studienaufnahme:** Januar 2013

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Studienende:** 5 Jahre nach Randomisierung des ersten Teilnehmers der Studie PCYC-1115-CA; schätzungsweise Februar 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Die Studie PCYC-1116-CA war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers nicht abgeschlossen. Daher lagen zum Patientenfluss keine Informationen vor.

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMPLEMENT 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil im Vergleich zur Chlorambucil-Monotherapie bei Patienten mit Chronisch Lymphatischer Leukämie (CLL), die keine Vortherapie erhalten haben und Fludarabin-ungeeignet sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) Stratifizierung nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Krankheitsstadium (Binet A vs. B vs. C) und ECOG *Performance Status* (0-1 vs. 2) **Verblindung:** offen **Studienhorizont:** ereignisgesteuert, Beginn: 12/2008 **Design:** zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2: 10.08.2009 • Hinzunahme eines Einschlusskriteriums, „Fehlende Eignung für eine Therapie mit Fludarabin z. B. bedingt durch fortgeschrittenes Alter oder Komorbiditäten“ • Update der Definition der CLL-Diagnose und der Beurteilung einer Therapieantwort in Übereinstimmung mit den IWCLL-Kriterien [25]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Mindestalter von 18 Jahren • Diagnose einer CLL definiert durch: o Lymphozyten ≥ 5.000/µL o Immunphänotyp positiv für CD5, CD19, CD20, Cd23, CD79b und Oberflächen-Ig • Fehlende Eignung für eine Therapie mit Fludarabin z. B. bedingt durch fort-geschrittenes Alter oder Komorbiditäten • aktive Erkrankung, die gemäß IWCLL 2008-Kriterien mind. ein Kriterium zur Notwendigkeit einer Therapie erfüllt o Anzeichen eines progressiven Knochenmarksversagens, manifestiert durch Entwicklung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie o massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen) progressive oder symptomatische Splenomegalie o Schwellung der Lymphknoten (längster Durchmesser mind. 10 cm) oder progressive oder symptomatische Lymphadeno-pathie o progressive Lymphozytose, mit einer Steigerung von mehr als 50 % über eine Periode von zwei Monaten oder eine Verdop-pelungszeit der Lymphozyten von < 6 Monaten o B-Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden krankheitsbezogenen Symptome: unbeabsichtigter Gewichtsverlust > 10 % innerhalb von sechs Monaten vor dem *Screening*, Fatigue, Fieber > 38°C für zwei oder mehr Wochen vor dem *Screening* ohne ersichtliche Infektion, Nachtschweiß für mehr als einen Monat vor dem *Screening* ohne ersichtliche Infektion • Keine Vortherapie (inklusive autologer oder allogener Stammzelltransplantation) • ECOG *Performance Status* 0-2 • Lebenserwartung ≥ 6 Monate gemäß

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschätzung des Prüfarztes • Fähigkeit der Selbstversorgung, minimale körperliche Leistungsfähigkeit • Schriftliche Einverständniserklärung **Ausschlusskriterien:** • Jegliche Vorbehandlung von CLL/SLL mit Ausnahme von Corticosteroiden zur Behandlung einer Autoimmun-hämolytischen Anämie (AIHA) • anhaltende AIHA-Therapie mit Corticosteroiden > 100 mg/Tag (äquivalent zu Hydrocortison) oder Chemotherapeutika • Befall des zentralen Nervensystems • vorangegangene oder akute Richter-Transformation oder prolymphozytische Leukämie • Laufende Teilnahme an einer klinischen Studie, Behandlung mit einem mono-klonalen anti-CD20-Antikörper innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn • Chronische oder akute Infektion, die systemische Behandlung erfordert oder bekannte HIV- oder aktive, infektiöse Hepatitis A-, B- oder C-Infektion • Klinisch relevante oder zerebrovaskuläre Erkrankung oder eine andere Krebs-erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre • Klinisch relevante kardiologische Erkrankung inklusive instabiler Angina Pectoris, akutem Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor der *Screening*-Phase, kongestiver Herzinsuf-fizienz und therapiebedürftige Arrhyth-mien • Laborwerte: Kreatinin > 2-fach über dem Normalwert; Gesamtbilirubin > 2-fach über dem Normalwert (sofern nicht bedingt durch Gilbert's Syndrom); Alanintransaminase > 3-fach über dem Normalwert (sofern nicht bedingt durch Leberfehlfunktion durch CLL) • Vorangegangene oder bestehende Evidenz für eine Fehlfunktion von Leber oder Nieren • Vorangegangene Therapie mit Ofatumumab oder bekannte Hyper-sensitivität gegenüber dem Wirkstoff, die nach Ermessen des Prüfarztes die Studien-teilnahme verhindern • Einnahme von Glucocorticoiden war untersagt, außer in einer Dosis von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≤ 100 mg/Tag Hydrocortison (oder äquivalente Dosis eines anderen Glucocorticoids) für weniger als sieben Tage zur Behandlung einer Nebenerkrankung • Aktive Infektionserkrankung oder andere Erkrankungen, die den primären Endpunkt beeinflussen könnten • Einnahme von hochdosierten Steroiden, da dadurch die Bewertung des Wirksamkeitsprofils beeinflusst würde • Unfähigkeit den Vorgaben der Studieprotokolle zu folgen • Schwangere oder stillende Frauen • Gebärfähige Frauen oder zeugungsfähige Männer, die einer Empfängnisverhütung nicht zustimmen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Prof. Peter Hillmen MB ChB Department of Haematology, St James's University Hospital, Leeds, UK Sponsor: GlaxoSmithKline 109 Studienzentren: USA (18), EU (81); 10 Zentren in anderen Ländern (Kanada, Brasilien, Indien)

5	Interventionen
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.
		<u>*Screening*-Phase:</u>
		≤ 14 Tage vor Randomisierung
		<u>Behandlungsphase:</u>
		A: Ofatumumab+Chlorambucil
		• Ofatumumab (i. v.): Tag eins und acht eines 28 Tage-Zyklus. Fortführung der Behandlung für mind. drei und max. 12 Zyklen
		  o Zyklus 1: Tag 1 300 mg; Tag 8 1000 mg
		  o Zyklus 2-12: Tag 1 1000 mg
		B: Chlorambucil
		• Chlorambucil (p. o.) 10 mg/m² an Tag 1-7 eines 28 Tage Zyklus. Fortführung der Behandlung für mind. drei und max. 12 Zyklen
		<u>*Follow-up*-Phase:</u>
		• nach Behandlung: fünf Jahre nach Therapieende
		• nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, *Lost to Follow-up*, Widerruf der Einwilligung

6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • PFS **Sekundäre Zielkriterien:** Bewertung von: • Gesamtansprechen (ORR) • Anzahl Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) • DoR • *Minimal Residual Disease* (MRD) • Gesamtüberleben (OS) • Nebenwirkung und Verträglichkeit • Pharmakokinetik von Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil • Bewertung der Ergebnisse der klinischen Endpunkte unter Berücksichtigung des CIRS-*Scores* vor Therapiebeginn • Prognostische und biologische Marker, die mit Ansprechen korrelieren • Bildung von humanen anti-Human-Antikörpern (HAHA) nach Ofatumumab-Therapie • *Patient-reported Outcomes* (PRO) **Explorative Zielkriterien:** • Identifizierung relevanter Biomarker (Transkriptom/pharmakogenetisch), die mit der Entwicklung und Progression von CLL assoziiert sind und so zum Verständnis der Ofatumumab-Wirkung beitragen • Identifizierung relevanter Biomarker (Transkriptom/pharmakogenetisch), die mit biologischer/klinischer Antwort auf Ofatumumab korrelieren • Untersuchung des pharmakogenetischen Profils von Ofatumumab • Untersuchung der Antwort auf jegliche Zweitlinientherapie **Erhebungsmethoden und –zeitpunkte:** • PFS: bewertet durch unabhängiges und verblindetes Gutachtergremium, kontinuierliche Überwachung des Krankheitsstatus während der Behandlungsphase • Ansprechen: Tag 29, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309; Tag 30 nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation, *Follow-up*-Phase im Rhythmus von drei Monaten

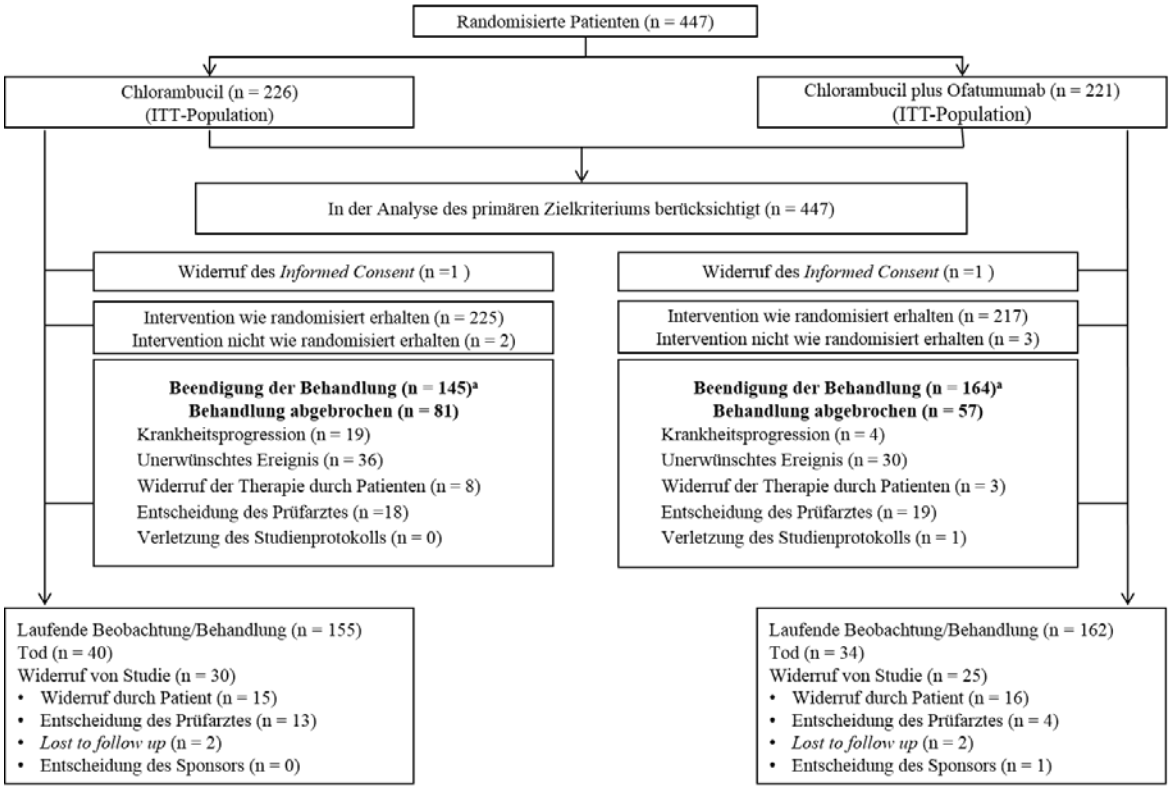
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anzahl Patienten mit vollständigem Ansprechen nach Beendigung der Studienmedikation gemäß IWCLL-Kriterien • Nebenwirkungen: Dokumentation unerwünschter Ereignisse vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 60 Tage nach letzter Dosis; Dokumentation schwerer unerwünschter Ereignisse vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der *Follow-up*-Phase • EORTC QLQ-C30, QLQ-CLL16, EQ-5D, HCQ: *Screening*-Phase, Tag 85, Tag 169, Tag 253, *Follow-up*-Phase • HAHA: *Screening*-Phase, Tag 85 (drei Monate nach Behandlungsbeginn), Monat 1 und 6 nach letzter Verabreichung von Ofatumumab **Definition:** • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • Ansprechen: gemäß den IWCLL 2008-Kriterien • ORR: Anteil der Pat., die CR, CRi, nPR, PR über den Studienverlauf erlangen • TTP: Zeitraum von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression • TTR: Zeitraum von Randomisierung bis zum ersten Ansprechen • DoR: Zeitraum vom Zeitpunkt des ersten Ansprechend (CR, Cri, nPR, PR) bis zum ersten dokumentierten Anzeichen einer Krankheitsprogression • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • Nebenwirkungen: basierend auf den CTCAE 3.0-Kriterien nach MedDRA Version
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• 1:1 Randomisierung • Ziel Hazard Ratio primärer Endpunkt (PFS): 0,67 • Bei 259 Progressionsereignissen kann mit einer Power von 90 % und einem zweiseitigen α-Level von 5 % die Detektion des Ziel-HR von 0,67 gewährleistet werden. • Screening von 522 Patienten (geschätzte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausfall-Rate bei Screening: 15 %) • Geplante Randomisierung von 444 Teilnehmern (geschätzte *drop out* Rate: 10 %). • Finale Analyse zum Zeitpunkt des 259. Ereignisses.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert durch ein IRS/IVRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Randomisierung wurde stratifiziert nach: • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Krankheitsstadium (Binet A vs. B vs. C) • ECOG PS (0-1 vs. 2)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung. Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchführten oder die Daten analysierten nicht bekannt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet Review des Ansprechens durch ein zentrales, unabhängiges Komitee, dessen Mitglieder bezüglich der Behandlung verblindet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; die Schätzung des HR mit dem korrespondierenden 95 % Konfidenzintervall wurde mit dem Cox-Regressionsmodell berechnet • Gesamtansprechen: Vergleich der Gruppen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Test • OS: Schätzung der Überlebenskurven

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durch Kaplan-Meier-Kurven • TTR, DoR, TTP und EFS: durch Kaplan-Meier- Schätzung des Medians mit korrespondierendem 95 %-Konfidenzintervall
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen für PFS: • PP-Population: Teilnehmer mit schweren Protokollverletzungen werden von der Analyse ausgeschlossen • ITT-Population: Bestimmung der Größe von Lymphknoten und Organen durch CT-Scans anstelle von Erfassung durch Palpation • ITT-Population: Zusätzlich zum IRC-definierten Ereignis musste Progression durch den Prüfarzt bestätigt sein • ITT-Population: *Worst case*-Vergleich mit *Lost-to-follow-up* als PFS-Ereignis in Chlorambucil+Ofatumumab-Arm und Zensierung in Chlorambucil-Therapiearm • ITT-Population: Als Zeitpunkt für Progression oder Zensierung wird der planmäßige Untersuchungstermin berücksichtigt, anstelle des präspezi-fizierten Algorithmus zum Abbruch oder Fortführen der Therapie • ITT-Population: Schrittweise Cox-Regression mit den Stratifizierungs-faktoren, Subgruppen und prognostischen Faktoren als Kovariaten • ITT-Population: „Beginn einer neuen CLL-Therapie“ als PFS-Ereignis anstelle von Zensierung Subgruppenanalysen von PFS nach folgenden Subgruppen: • Geschlecht • Alter • Ethnizität • geographische Region • Rai und Binet-Stadium • ECOG PS • Vorhandensein von B-Symptomen • Komorbiditäten • Grund für fehlende Fludarabin-Eignung • Ansprechen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 447 A: n = 221 B: n = 226 b) n = 444 A: n = 217 B: n = 227 c) n = 447 A: n = 221 B: n = 226
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: n = 59 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 4 • Entscheidung durch Sponsor: n = 1 • Entscheidung durch Patienten: n = 16 • *Lost to follow-up:* n = 4 • Verstorben: n = 34 B: n = 70 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 13 • Entscheidung durch Sponsor: n = 0 • Entscheidung durch Patienten: n = 15 • *Lost to follow-up:* n = 2 • Verstorben: n = 40
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 22.12.2008 Studienende: voraussichtlich Juni 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch nicht beendet. Nachbeobachtung
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Studienteilnehmer, die Behandlung *Per Protocol* abgeschlossen haben (max. Ansprechen oder 12 Zyklen) oder Teilnehmer, die in Behandlungsphase verstorben sind (Chl: n=5; O+Chl: n=5).

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL11 (RO5072759)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Studienziele/ Studienhypothesen:** Nachweis einer klinisch relevanten, signifikanten Überlegenheit • der Chemoimmuntherapie Obinutuzumab + Chlorambucil (GClb) gegenüber MabThera® + Chlorambucil (RClb) (Stufe 2) • der Chemoimmuntherapie Obinutuzumab + Chlorambucil (GClb) gegenüber einer Chlorambucil Monotherapie(Clb) (Stufe 1a) • der Chemoimmuntherapie MabThera® + Chlorambucil (RClb) gegenüber einer Chlorambucil Monotherapie (Clb) (Stufe 1b) bezüglich des progressionsfreien Überlebens in unvorbehandelten CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen. Dabei diente das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben als primäres Zielkriterium.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Studienziele: • Evaluierung des von einem unabhängigen und verblindeten Gutachtergremium (IRC) bestimmten progressionsfreien Überlebens • Evaluierung des progressionsfreien Überlebens unter Zensierung aller Patienten, welche ohne neue Progressionszeichen eine neue anti-leukämische Therapie erhalten • Vergleich der Therapiearme in Bezug auf Ansprechraten (Gesamtansprechrate, vollständige Remission, partielle Remission (PR)) bei Behandlungsende, bestes Ansprechen innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsende, ereignisfreies Überleben ("*event-free-survival*"), krankheitsfreies Überleben ("*disease-free-survival*") bei Patienten mit vollständiger Remission (CR/CRi) und Dauer des Ansprechens bei Patienten mit mindestens partieller Remission (PR, CR, CRi) • Evaluation der Zeit bis zum Start einer erneuten CLL-Therapie • Vergleich der Therapiearme bezüglich des Anteils an Patienten mit molekularer Remission (MRD-Negativität) • Vergleich der Therapiearme bezüglich Gesamtüberleben • Vergleich der Verträglichkeits-Profile der Therapien GClb, RClb und Clb • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei kombinierter Gabe mit Chlorambucil • Evaluation möglicher Zusammenhänge zwischen Baselinemarker und klinischen Ergebnissen • Analyse pharmakoökonomischer Parameter über alle Studienarme • Erhebung patientenberichteter Lebensqualität in allen Studienarmen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	CLL11 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multinationale klinische Studie in einem Parallelgruppendesign mit 3 Armen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Clb, RClb, GClb. Dem randomisierten Teil der Studie war eine Safety-Run-In-Phase vorgeschaltet. In dieser erhielten die ersten 6 Studienpatienten eine GClb-Therapie gemäß Studienprotokoll. Nach Abschluss des 1. Behandlungszyklus (28 Tage) für alle 6 Run-in-Patienten erfolgte eine formelle Sichtung der Daten. Mit dem randomisierten Studienteil konnte erst begonnen werden, wenn bei dieser Datensichtung – kein mit der Behandlung im Zusammenhang stehender Todesfall auftrat – bei maximal 2 Patienten eine febrile Neutropenie beobachtet wurde – bzw. keine Infektion während einer schweren Neutropenie (CTC-Grad 3 oder 4), die mit intravenösen Antibiotikagaben behandelt werden musste, auftrat. Die Randomisierung der Studie erfolgte in 2 Stufen: In der ersten Stufe wurden geeignete Patienten im Verhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme GClb:RClb:Clb randomisiert. Die erste Stufe galt als beendet, sobald mindestens 175 PFS-Ereignisse (Progression oder Tod) über alle Behandlungsarme hinweg auftraten und 250 randomisierte Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden. Ziel war es dabei, in der ersten Stufe 118 Patienten in den Clb-Arm und jeweils 236 Patienten in den GClb bzw. RClb-Arm (d.h. insgesamt 590 Patienten) zu randomisieren und anschließend den Clb-Behandlungsarm für die zweite Randomisierungsstufe zu schließen. In der zweiten Stufe wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme GClb:RClb randomisiert. Nach erfolgter Randomisierung durchlief ein Patient die Behandlungsphase mit max. 6 Behandlungszyklen á 28 Tage. Nach Abschluss der Behandlungsphase (unabhängig von der tatsächlichen Anzahl durchgeführter Therapiezyklen) wurde der Patient in regelmäßigen Abständen bis zum Eintreten einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheitsprogression bzw. dem Beginn einer weiteren CLL-Therapie nachbeobachtet (Follow-up-Phase). Dem schließt sich eine Nachbeobachtung auf Überleben bis max. 8 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten an. Patienten im Clb-Arm, die während der Studienbehandlung bzw. innerhalb der ersten 6 Monate nach Studienbehandlung eine Progression zeigten, haben die Möglichkeit, in den GClb-Arm zu wechseln. Die Entscheidung für den Behandlungswechsel oblag dem Prüfarzt, sobald die Progression vom Sponsor bestätigt worden ist.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Verlauf der Studie waren mehrfach Änderungen im Studienprotokoll notwendig. Bei Beginn des randomisierten Studienteils war die Studienprotokoll-Version D vom Januar 2010 aktiv. Im weiteren Studienverlauf erfolgten folgende Modifikationen (Stand Dezember 2013): **Änderungen im Studienprotokoll Version E, November 2010:** • Implementierung einer DSMB-Empfehlung, analog zum RClb-Arm im GClb-Arm bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl von über $25x10^9$/L zur Obinutuzumab-Gabe eine Prämedikation mit Kortikosteroiden zu verabreichen. • Implementierung einer *Advisory-Board* Empfehlung: Intensivierung und Verlängerung des Monitorings von HBV-DNA im Serum bei HBsAg negativen/anti-HBc positiven Patienten, bei denen keine HBV-DNA nachweisbar war. Die Frequenz des HBV-DNA-Monitorings wurde von 1-3 Monatsintervallen auf monatlich erhöht. Zudem wurde der Monitoringzeitraum von 6 auf 12 Monate nach letztem Behandlungszyklus erhöht. • Anpassung des IRC-Abschnittes an die IRC-Charter • Klarstellung von unklaren Spezifikationen bei der Erhebung von Studienparametern, Bewertung der Tumorantwort (Remissionskriterien) und Ereignissen, die zu einem permanenten Therapieabbruch führen müssen. • Verfeinerung der CIRS-Einschluss-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kriterien: Patienten mit einem CIRS Einzelorgan-*score* Grad 4 für Augen, Ohren, Nase, Rachen und Larynx Organsystem werden für die Studie geeignet. **Änderungen im Studienprotokoll Version F, Juni 2011:** • Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos: Ergänzung eines Hinweises auf die Möglichkeit einer Aussetzung von antihypertensiver Medikation für 12 Stunden vor Infusionsgabe von MabThera® / Obinutuzumab. • Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos: Einführung einer Prämedikation mit Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methyl-prednisolon) vor der ersten Antikörperinfusion für alle Patienten (außer Clb). Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden ist auch bei Patienten zu geben, bei denen nach der vorangegangenen Antikörpergabe Grad-3-IRR aufgetreten waren. • Verlängerung des Nachverfolgungszeitraums der B-Zell-Regeneration und der Erhebung von Grad 3/4 Infektionen auf 2 Jahre nach Behandlungsende zur Ermöglichung einer Untersuchung von potentiellen Auswirkungen einer etwaigen B-Zellen-Depletion auf Grad 3/4 Infektionen • Klarstellung zur SUE-Behandlung von Grad 4 Laborabnormitäten, Dosismodifikationen in der Chlorambucil-Therapie und zu Abläufen bei Studienabbruch für einzelne Patienten. • Klärung der Definition für Progression nach Therapieende: für die Beurteilung eines Anstiegs der zirkulierenden Lymphozyten und/oder Läsionsvergrößerung in Lymph-knoten/Leber/Milz wird ausschließlich der Status am Therapieende als Ausgangswert herangezogen; später beobachtete Nadire sind nicht mehr zu berücksichtigen. • Einführung weiterer Urinproben 6 und 12 Monate nach Behandlungsende zur Untersuchung auf Proteinurie aufgrund eines renalen Befundes im Rahmen einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht-klinischen Toxizitätsprüfung. **Änderungen im Studienprotokoll Version G, Dezember 2011:** • Zur Reduktion des Risikos schwerer IRR: Aufteilung der ersten Obinutuzumab Dosis auf 2 Tage (Tag 1: 100 mg mit reduzierter Infusionsrate, Tag 2: 900 mg). Implementierung erfolgte durch einen "*Dear Doctor Letter*" bereits am 18. Oktober 2011. • Zur Reduktion des Risikos schwerer IRR: Verzicht auf die Gabe von Anti-hypertensiva am Morgen vor und während Obinutuzumab Infusionen. • Einführung weiterer Urinproben: 18 und 24 Monate nach Behandlungsende zur Untersuchung auf Proteinurie. **Änderungen im Studienprotokoll Version H, September 2012:** • Aufteilung der Stufe 1-Analyse in eine 1a (Vergleich GClb vs. Clb) und 1b-Analyse (Vergleich RClb vs. Clb) aufgrund einer regulatorischen Anforderung, die im Rahmen eines Analyseplan-Reviews entstand. Die Aufteilung der Analysen in 1a und 1b-Analysen dient dabei der Klärung der geplanten Analysen und der Verteilung der Studienresultate. • Abbildung des Prozesses für die Bestimmung einer Tumorantwort bei fehlender Knochenmarksprobe bzw. Bildgebung bei Visite C4D1 bzw. FUPM28 ; als Konsequenz Umformulierung des sekundären Endpunktes "Bestes Tumor-ansprechen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Behandlung". Verwendung der PK-Blutproben der Baseline-Visite (vor Behandlungsbeginn) zur Bestimmung eines HAHA-Ausgangswertes für die Untersuchung von Veränderungen in den HAHA-Level während der Studie.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** Nur Patienten, die alle nachgenannten Kriterien erfüllen, waren für die Studie geeignet: • Nachweis einer CD20+ B-Zellen-CLL gemäß NCI-Kriterien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• unbehandelte, behandlungsbedürftige CLL gemäß IWCLL Kriterien [25] • Gesamt CIRS-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min • Zytopenie (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/L und Thrombozyten ≥ 75 x 10^9/L), welche nicht durch Grunderkrankung verursacht ist, d.h. keine Anzeichen einer zusätzlichen Knochenmarksdysfunktion (z.B. myelodysplatisches Syndrom, hypoplastisches Knochenmark) • 18 Jahre oder älter • angenommene Lebenserwartung > 6 Monate • Fähigkeit und Bereitschaft für eine schriftliche Einverständniserklärung und Befolgung der Studienprozeduren. **Ausschlusskriterien:** Patienten, die eines der nachgenannten Kriterien erfüllen, waren für die Studie ungeeignet: • frühere CLL-Behandlung • Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom • individueller CIRS-Score von 4 in mindestens einem Organsystem (ausgenommen das Organsystem Auge/Ohr/Nase/Rachen/Larynx) • inadäquate Nierenfunktion definiert als Kreatinin-Clearance < 30 ml/min • Inadäquate Leberfunktion, welche durch die Grunderkrankung verursacht ist Eine inadäquate Leberfunktion ist dabei definiert durch NCI-CTCAE Grad 3 Abnormitäten in einem Leberfunktionstest (AST, ALT > 5 x ULN für mehr als 2 Wochen, Bilirubin > 3 x ULN) Vorgeschichte mit anderen malignen Erkrankungen, welche eine protokollkonforme Durchführung oder die Interpretation der Studienergebnisse beinträchtigen könnten. Dies beinhaltet nicht: Patienten mit einer malignen Erkrankung, die sich ohne kurative Behandlung seit mindestens 2 Jahren in Remission befinden; Patienten mit einem angemessen behandelten Zervix-Karzinom, Ba-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		salzell- oder Plattenepithelkarzinom in der Anamnese; Patienten mit einem, sich in einem frühen Stadium befindlichen, niedriggraden und lokal begrenztem Prostata-Karzinom, welches mit kurativer Absicht operiert wurde; Patienten mit einem duktalen Karzinom der Brust mit guter Prognose, welches allein durch eine Lumpektomie kurativ behandelt wurde. • Patienten mit einer systemisch zu behandelnden, aktiven Infektion (bakteriell, viral, mykotisch) • Patienten mit einer bekannten HIV- oder HTLV-1-Infektion • Patienten mit einer positiven Hepatitis Serologie, d.h. Hepatitis B: positiver Nachweis des Hepatitis B Oberflächen Antigens (HBsAg) oder Hepatitis B core Antigens (anti-HBc) mit nachweisbarer Virus DNS Hepatitis C (HCV): positive Hepatitis C Serologie mit positivem Nachweis von HCV-RNS • Patienten mit schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen auf monoklonale Human- oder Maus-Antikörper in der Vorgeschichte; bekannte Empfindlichkeit oder Allergie gegen murine Produkte. • Überempfindlichkeit gegenüber Chlorambucil oder verwendeten Hilfsstoffe • Schwangerschaft oder Stillzeit • Fertile Männer oder gebärfähige Frauen mit folgenden Ausnahmen: (1) nach operativer Sterilisation oder mehr als 2 Jahre nach Einsetzen der Menopause (2) Bereitschaft zur Verwendung von hocheffektiven Empfängnisverhütungsmethoden (Pearl-Index < 1) wie orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessare, sexuelle Abstinenz oder lokale Barrieremethoden der Kontrazeption in Verbindung mit spermiziden Cremes während der Behandlungsphase und bis zu 1 Jahr nach Ende der Antikörperbehandlung (Frauen) bzw. für 6 Monate nach Ende der Chlorambucil-Therapie (Männer). • Lebendimpfung innerhalb 28 Tage vor Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie fand in folgenden 26 Ländern statt: Europa-Gruppe 1: Ägypten, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Niederlande, Rumänien, Russische Föderation, Slowakische Republik, Spanien, Tschechische Republik, Europa-Gruppe 2: Deutschland, Österreich, Schweiz Asien/Ozeanien: Australien, Hong Kong, Neuseeland, Thailand Nord-/Mittelamerika/Karibik: Kanada, Mexiko, USA Südamerika und Südatlantik: Argentinien, Brasilien Insgesamt trugen zur Rekrutierung der CLL11-Studie 201 Studienzentren in Krankenhäusern oder onkologische Schwerpunktpraxen bei, davon 49 Zentren in Deutschland. Von diesen Zentren betreuten 189 Zentren (44 Zentren in Deutschland) Studienpatienten mit einer Antikörpertherapie (GClb oder RClb).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Intervention 1: Obinutuzumab (GClb-Arm):** Im ersten Behandlungszyklus wurden 1000 mg Obinutuzumab als intravenöse Infusion am Tag 1, 8 und 15 verabreicht. In den Folgezyklen 2 bis max. 6 erhielten die Patienten 1000 mg Obinutuzumab intravenös am Zyklustag 1. Eine Bolus-Gabe war nicht erlaubt. Während der Obinutuzumab-Infusionen musste der Patient durchgehend vom Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden. Im Verlauf der Studie wurden zur Verhinderung von IRRs die Modalitäten der Obinutuzumab-Gabe durch Protokoll-Amendments verändert: Ursprünglich konnte die erste Obinutuzumab-Gabe bei Patienten mit hohen Leukozytenzahlen konsekutiv auf 2 Tage verteilt werden (2x 500 mg) bzw. die Infusionsrate mit entsprechender Verlängerung der Infusionszeit erniedrigt werden. Mit Protokoll Amendment E und F wurden zur Verhinderung von IRRs schrittweise zusätzliche Prämedikationen für die Gabe von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Obinutuzumab eingeführt (siehe unten). Mit Protokoll Amendment G wurde für alle Patienten eine Aufteilung der ersten Obinutuzumab Infusion (100 mg am Tag 1, 900 mg am Tag 2) verpflichtend. Eine Dosisreduktion innerhalb der Studie war nicht gestattet. **Intervention 2: MabThera® (RClb-Arm):** MabThera® war gemäß der klinischen Praxis auf der Basis der Fachinformation zu geben. Am ersten Behandlungszyklus wurden am Zyklustag 1 375 mg/m² MabThera® als intravenöse Infusion gegeben. In den Folgezyklen 2 bis max. 6 erhielten die Patienten am Zyklustag 1 jeweils 500 mg/m² MabThera®. Während der MabThera®-Infusionen musste der Patient durchgehend vom Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden. Eine Dosisreduktion innerhalb der Studie war nicht gestattet. **Intervention 3: Chlorambucil (alle Behandlungsarme):** Alle Studienpatienten erhielten über max. 6 Zyklen hinweg pro Zyklus jeweils 0,5 mg/kg Körpergewicht (an *Baseline*) Chlorambucil am Zyklustag 1 und 15. Die Einnahme erfolgte oral. Die Chlorambucil-Dosis war bei Patienten mit BMI > 35 kg/m² auf eine Obergrenze limitiert. Als Obergrenze diente dabei die Dosis für einen Patienten gleicher Körpergröße mit einem BMI von 35 kg/m². Im Falle einer Grad 3 oder 4 Zytopenie konnte die Gabe der nächsten Chlorambucil Dosis um bis zu 4 Wochen verschoben und/oder reduziert (max. 50 % Dosisreduktion) werden. Eine erneute Erhöhung der Chlorambucil Dosis war jedoch ausgeschlossen. **Prämedikation:** Wenn nicht kontraindiziert, war etwa 30 Minuten vor Beginn der ersten Antikörperinfusion (Obinutuzumab oder MabThera®) Acetaminophen/Paracetamol (oral, 650-1000 mg) und ein Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin 50-100 mg) zu geben. Diese Prämedikation war für MabThera® auch vor allen weiteren Infusionen anzuwenden. Für Obinutuzumab war die Acetaminophen/

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Paracetamol-Gabe ebenfalls vor allen wieteren Infusionen zu geben. Die Antihistamin-Gabe konnte bei Folgeinfusionen weggelassen werden, falls vorher keine höhergradige IRR (Grad > 1) aufgetreten war. Zu Studienbeginn war eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (z.B. 100 mg Prednisolon iv) empfohlen für Obinutuzumab-Patienten mit einem hohen Risiko für IRR (z.B. aufgrund hoher Lymphozytenzahl) und MabThera®-Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25 x 10^9/L. Mit Protokoll-Amendment E bestand die Empfehlung einer Kortikosteroidgabe als Prämedikation zusätzlich für alle Obinutuzumab-Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25 x 10^9/L. Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos wurde mit Protokoll-Amendment F für alle Obinutuzumab- und MabThera®-Patienten eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon) vor der ersten Antikörperinfusion verpflichtend. Diese Prämedikation war auch Patienten zu verabreichen, bei denen eine Grad 3-IRR nach der vorangegangen Antikörpergabe aufgetreten war. Mit Protokoll-Amendment F wurde das prophylaktische Aussetzen von Antihypertensivagabe für 12 Stunden vor einer Antikörperinfusion (Obinutuzumab oder MabThera®) hingewiesen, um so das Risiko einer, durch eine IRR verursachten Hypotension zu mindern. Mit Protokoll-Amendment G wurde für die Obinutuzumab-Patienten der Verzicht auf Antihypertensiva am Morgen vor und während der Antikörperinfusion verpflichtend. Ausnahme davon war die Behandlung von IRR-induziertem/ assoziiertem Bluthochdruck. Patienten mit hoher Tumorlast (Lymphozytenzahl > 25 x 10^9/L oder Bulk Tumor) erhielten vor Behandlungsbeginn eine Tumorlyse-Syndrom Prophylaxe. Für Patienten, die ein Neutropenie-Risiko aufwiesen bzw. bereits eine Neutropenie ent-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wickelt hatten, war eine prophylaktische Antibiotikagabe empfohlen (z.B. Co-Trimoxazol).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Progressionsfreie Überleben definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder Rezidiv) gemäß IWCLL-Kriterien oder Tod (unabhängig von Todesursache) bildet den primären Endpunkt der Studie. Das Fortschreiten der Erkrankung (Progression/Rezidiv) wird dabei durch den Prüfarzt beurteilt. Der Tumorstatus sollte während der Behandlungsphase kontinuierlich überwacht werden. Die Lymphozytenzahlen wurden dabei alle 2 Wochen überprüft. Nach 3 Behandlungszyklen erfolgte eine Bestimmung des Tumorstatus (C4D1) auf der Basis des hämatologischen Status und einer umfassenden körperlichen Untersuchung insbesondere auf Lymphadenopathie, Hepatomegalie und Splenomegalie. Eine weitere geplante Überprüfung des Tumorstatus erfolgt 28 Tage nach der letzten Gabe von Studienmedikation (FU28). Die nächste geplante Überprüfung des Tumorstatus erfolgt 2-3 Monate nach Behandlungsende (FUM3). Dem schließt sich ein Zeitraum mit 3-monatigen Kontrollen des Tumorstatus an, welcher 3 Jahre nach Behandlungsende endet. Für den Zeitraum von 3-5 Jahren nach Behandlungsende sind halbjährliche, für den Zeitraum von 5-8 Jahren (Studienende) sind jährliche Tumorkontrollen geplant. Falls zwischen zwei geplanten Kontrollvisiten Anhaltspunkte für das Fortschreiten einer Erkrankung festgestellt werden, sind entsprechende (ungeplante) Untersuchungen zur Abklärung einer möglichen Progression durchzuführen und bei Bestätigung einer Progression entsprechend zu dokumentieren. **Sekundäre Zielkriterien:** • Progressionsfreies Überleben bewertet durch ein unabhängiges und verblindetes Gutachtergremium (IRC): Definition und Erhebungsfrequenz des Endpunktes analog zum primären Endpunkt (s.o.) mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		folgenden Unterschieden: Die Bestimmung des Tumorstatus erfolgt durch ein unabhängiges Gutachter-komitee auf der Basis der klinischen Daten gemäß einer IRC-Charta (CSR Seite 5416). Um die Unabhängigkeit des Gutachtergremiums zu gewährleisten, erhalten die Gutachter weder Kenntnis des Behandlungsarmes und noch An-gaben, die Aufschluss über die Bewer-tung des Prüfarztes geben könnten. Als Konsequenz unterscheidet das IRC nicht zwischen Rezidiv und Progression; ungeplante Erhebungen des Tumorstatus werden nicht bewertet. • Progressionsfreies Überleben unter Zen-sierung aller Patienten, welche ohne neue Progressionszeichen eine neue anti-leukämische Therapie erhalten: Definition und Erhebungsfrequenz des Tumorstatus wie primärer Endpunkt. • Gesamtansprechrate (CR, CRi, PR), Anteil an Patienten mit vollständiger Remission (CR, CRi), Anteil an Patienten mit partieller Remission (PR) bei Ende der Behandlung (FUM3): Das Zeitfenster für die Beurteilung der Ansprechrate beträgt 56 Tage bis 3 Monate nach der letzten Studienbehandlung. Für Patienten mit Befunden aus Hämatologie und körperlicher Untersuchung, die auf eine vollständige Remission hindeuten, ist eine Knochenmarkaspirat bzw. eine Knochenmarksbiopsie nicht früher als 3 Monate nach Behandlungsende durchzuführen. • Beste Gesamtansprechrate, Anteil an Patienten mit vollständiger Remission (CR, CRi), Anteil an Patienten mit partieller Remission (PR) während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende • Anteil an MRD-negativen Patienten (Molekulare Remission) bei Behand-lungsende (FUM3): MRD-Negativität basiert auf Blutprobe (Zentrallabor); für Patienten mit vollständiger Remission wird zusätzlich die Ergebnisse aus einem Knochenmarks-aspirat herangezogen. • Ereignisfreies Überleben ("*event-free-*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		survival"): definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Fortschreiten der Erkrankung, Tod (unabhängig von Todesursache) oder Beginn einer neuen CLL-Behandlung. • Krankheitsfreies Überleben ("*disease-free-survival*") bei Patienten mit vollständiger Remission (CR/CRi): definiert als Zeit zwischen Erstauftreten der vollständigen Remission (Datum) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod (unabhängig von Todesursache). • Dauer des Ansprechens bei Patienten mit mindestens partieller Remission (PR, CR, CRi): definiert als Zeit zwischen Erstauftreten der Remission (vollständig/partiell) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod (unabhängig von Todesursache). • Zeit bis zum Start einer erneuten CLL Therapie: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster Gabe einer weiteren CLL-Therapie. • Gesamtüberleben: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod (unabhängig von Todesursache). • Pharmakoökonomischer Parameter (Häufigkeit von UEs mit Hospitalisierungen, Folgetherapien und medizinische Leistungen wie Bluttransfusionen, Knochenmarks- und Stammzelltransplantationen) • Erhebung patientenberichteter Ergebnisse (PROs): Erhebung erfolgt mittels dem validierten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) in den jeweiligen Landessprachen und dem EORTC QLQ-CLL16 Fragebogen (Version von 2001) bei *Baseline* (*Screening* Phase), C4D1, FUM28, FUM3 und dann alle 3 Monate bis 3 Jahre nach Behandlungsende. Weitere Erhebungen erfolgen in 6-monatigen Abständen 4-5 Jahre nach Behandlungsende. Die Erhebung stoppt bei Beginn einer erneuten CLL-Behandlung. • Inzidenz von UEs und SUEs • IRR • Sicherheitslabor (Lokallabor) und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		abnorme Laborbefunde • Vitalparameter • Inzidenz von Studienabbrechern • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik (CD19+ B-Zellen)
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit Amendment H des Studienprotokolls (siehe 3b) wurde das Zielkriterium "Beste Gesamtansprechrate, Anteil an Patienten mit vollständiger Remission (CR, CRi), Anteil an Patienten mit partieller Remission (PR) ***während der Behandlung*** und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende" umformuliert zu "Bestes Tumoransprechen bis zu 6 Monate nach Behandlung". Gemäß Protokoll Amendment H soll damit die beste Tumorantwort betrachtet werden, welche innerhalb von 56 Tage bis 6 Monate (190 Tage) nach Behandlungsende beobachtet wurde. Nicht mehr berücksichtigt werden sollen damit Ergebnisse aus den Tumoruntersuchungen, welche während der Behandlung bzw. bei Visite FUM28 erfolgt sind, da für diese im Rahmen der Studie keine Knochenmarksproben vorgesehen waren.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung war für den Nachweis der primären Studienziele ausgelegt, d.h. für den konfirmatorischen Vergleich des progressionsfreien Überlebens (bestimmt durch Prüfarzt) der 3 Behandlungsarme gemäß der im Studienprotokoll beschriebenen Teststrategie (siehe 12a). Die Berechnungen zur Fallzahlschätzung erfolgten mit Hilfe von EAST Version 5.0. Zum Zeitpunkt der Fallzahlplanung gab es keine geeigneten Phase-3-Studien zu komorbiden CLL-Patienten, welche für die Fallzahlschätzung herangezogen werden konnten. Die Annahmen zur Fallzahlplanung basierten deshalb auf einer Studie von Rai, die eine Fludarabin-Chemotherapie mit einer Chlorambucil-Chemotherapie vergleicht sowie auf Annahmen von Experten. Zur Studienplanung wurden folgende Annahmen getroffen: • Median progressionsfreies Überleben im Clb-Arm: 12 Monate,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Median progressionsfreies Überleben im RClb-Arm: 20 Monate; HR für den Vergleich RClb vs. Clb: 0.6 • Median progressionsfreies Überleben im GClb-Arm: 27 Monate; HR für den Vergleich GClb vs. RClb: 0.74 • jährliche Ausfallrate: 10 % • nicht-lineare Rekrutierung über 36 Monate mit ansteigenden Rekrutierungszahlen (monatlich 4 Patienten in den Monaten 1-3, 8 Patienten im Monat 4, 12 Patienten im Monat 5, 16 Patienten in Monat 6, 20 Patienten in Monat 7, monatlich 24,5 Patienten ab Monat 7) • Power von 80 %, 2-seitiges Signifikanzniveau für die gesamte Abschlusstestprozedur von 5 %. Der konfirmatorische Vergleich zwischen GClb versus Clb war zum Ende der Studienphase 1 geplant: Studienphase 1 galt dabei als beendet. wenn mindestens 175 PFS-Ereignisse (Progression oder Tod) über alle Behandlungsarme hinweg aufgetreten waren und 250 randomisierte Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden. Für die Stufe 1 wurden insgesamt 590 randomisierte Patienten, nämlich 118 Patienten in den Clb-Arm und jeweils 236 Patienten im GClb bzw. RClb-Arm erwartet. Zu diesem Zeitpunkt (Stufe 1a-Analyse) ergab sich für den finalen Vergleich von GClb zu Clb eine nicht adjustierte Power von 97,5 %. Der globale Test auf Gruppenunterschiede zwischen den 3 Behandlungsarmen war ebenfalls im Rahmen der Stufe 1a-Analyse mit einer adjustierten Power von mindestens 95 %.geplant. Zum Zeitpunkt der 1a Analysen besäße ein konfirmatorischer Vergleich von RClb zu Clb nur eine unadjustierte Power von etwa 75 %. Zum Erreichen einer adjustieren Power von etwa 80 % für diesen konfirmatorischen Vergleich benötigte man eine 3-monatige Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums, um die benötigte Anzahl von 145 PFS-Ereignissen in den aggregierten Behandlungsarmen RClb + Clb, dem Zeit-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		punkt der 1b-Analysen zu erreichen. Diese sollte erfolgen, sobald 155 PFS-Ereignisse in den aggregierten Behandlungsarmen GClb und RClb beobachtet wurden. Für den Vergleich des GClb mit dem RClb-Arm war im Rahmen der Stufe 1a-Analyse eine Futility-Analyse geplant, welche mit einem 25 % Signifikanzniveau eine unadjustierte Power von etwa 80 % besitzt. Für den konfirmatorischen Vergleich des GClb- mit dem RClb-Arm werden unter oben genannten Voraussetzungen 406 PFS-Ereignisse über die aggregierten GClb und RClb-Arme benötigt, um eine unadjustierte Power von 85 % zu erreichen. Aufgrund von Simulationen wurde erwartet, dass durch die Einbindung dieses Vergleiches in eine Abschlusstestprozedur die adjustierte Power für den GClb vs. RClb Vergleichs bei etwa 80 %-83 % liegt. Bei einer Beobachtungszeit von 36 Monaten und einer 10 % jährlichen Ausfallrate wurden jeweils 331 randomisierte Patienten in den GClb bzw. RClb-Arm für diesen Vergleich benötigt. Dazu kommen 118 Patienten aus dem Clb-Arm, so dass insgesamt 780 Patienten für die Studie geplant worden sind.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Das statistische Konzept teilt die Analyse der primären Studienhypothesen auf mehrere Analysen auf: **Stufe 1a Analyse:** • Globaler Test auf Gruppenunterschiede zwischen den 3 untersuchten Behandlungsarmen mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. • Konfirmatorischer Vergleich von GClb mit Clb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. • Interim Futility Test für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 25 % • Interim-Test auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,01 %. Bei Vorliegen einer Signifikanz auf diesem Niveau endet die konfirmatorische Testprozedur für GClb vs. RClb.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden und ist geplant, sobald 175 PFS-Ereignisse über alle Behandlungsarme hinweg auftraten und 250 randomisierte Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden. Die Entscheidung über die Fortführung der Testprozedur bei vorliegender *Futility* war nicht bindend und oblag dem DSMB-Komitee. **Stufe 1b Analyse:** • Konfirmatorischer Vergleich von RClb mit Clb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden. Die Stufe 1b Analyse war geplant, sobald 155 PFS-Ereignisse in den aggregierten Behandlungsarmen GClb und RClb beobachtet worden sind. **Stufe 2 Analysen:** • Interim-Test auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 1,82 %. Bei Vorliegen einer Signifikanz auf diesem Niveau endet die konfirmatorische Testprozedur für GClb vs. RClb. Diese Zwischenanalyse ist geplant, sobald 300 PFS-Ereignisse (75 % aller erwarteten PFS-Ereignisse) in den aggregierten GClb und RClb-Armen beobachtet worden sind. • Finaler Vergleich auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 4,45 %. Dieser finale Vergleich ist geplant, sobald 406 PFS-Ereignisse in den aggregierten GClb und RClb-Armen beobachtet worden sind. Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der Studie in den GClb oder RClb-Arm randomisiert wurden. Die nominalen Signifikanzniveaus für die geplanten Testabfolge zum Vergleich von GClb mit RClb wurden mit Hilfe der Lan-DeMets Prozedur mit einer O'Brian Stop-Regel bestimmt, um so das globale Signifikanzniveau von 5 % einzuhalten. Im weiteren Verlauf der Studie sind bis zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ende der Studie in regelmäßigen Abständen deskriptive Aktualisierungen aller durchgeführten Vergleiche geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein IVRS-System 2:2:1 in die Behandlungsarme GClb:RClb:Clb (Stufe 1). Sobald 118 Patienten dem Clb Arm zugeteilt worden waren, wurde dieser geschlossen und neue Patienten in einem 1:1 Verhältnis den Behandlungsarmen GClb und RClb zugeteilt (Stufe 2). Die Erzeugung der Zufallszahlen erfolgte durch das IVRS mittels einer dynamischen Block-Stratifizierung (ClinPhone). Bei der dynamischen Block-Stratifizierung öffnet der erste Patient in einem Stratum einen Block in der Randomisierungsliste: Alle weiteren Patienten in diesem Stratum werden gemäß diesen geöffneten Block stratifiziert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Binet-Stadium (Stadium A, B, C) bei Studienbeginn und nach 5 geographischen Regionen. Die teilnehmenden Länder waren hierfür folgendermaßen auf die 5 geographischen Regionen verteilt: *Europa Gruppe 1:* Ägypten, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Niederlande, Rumänien, Russische Föderation, Slowakische Republik, Spanien, Tschechische Republik *Europa Gruppe 2:* Deutschland, Österreich, Schweiz *Asien/Ozeanien:* Australien, Hong Kong, Neuseeland, Thailand *Nord-/Mittelamerika:* Kanada, Mexiko, USA *Südamerika:* Argentinien, Brasilien
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte durch ein zentrales IVRS-System. Der Prüfarzt hatte während des Rekrutierungszeitraums keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	Die Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Anbieter erstellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt erhielt die zugewiesene Behandlung vom IVRS-System, sobald eine medizinische Überprüfung der Screening Daten durch die GCLLSG auf Eignung des Patienten für die Studie erfolgt war. Die Studienbehandlung musste spätestens 7 Tage nach Erhalt der Randomisierung beginnen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl Probanden als auch Prüfärzte waren unverblindet gegenüber der erhaltenen Intervention. Zur Überprüfung der Validität der primären Studienziele wurde ein unabhängiges und verblindetes Gutachtergremium (IRC) eingesetzt, welches ohne Kenntnis der Studienbehandlung den Tumorstatus auf der Basis der klinischen Daten gemäß einer IRC-Charta (CSR Seite 5416) überprüfte. Um die Unabhängigkeit des Gutachter-gremiums zu gewährleisten, erhielten die Gutachter weder Kenntnis über den Behandlungsarm noch Informationen, die Aufschluss über die Bewertung des Prüfarztes hätte geben können. Zur Überprüfung der Validität der primären Studienergebnisse zum progressionsfreien Überleben wurden die IRC-Bewertungen als sekundärer Studienendpunkt "Progressionsfreies Überleben bestimmt durch ein unabhängigen und verblindeten Gutachtergremium (IRC)" untersucht. Um eine Beeinflussung der Prüfärzte durch die Studienergebnisse aus den Zwischenanalysen zu vermeiden, wurden die Zwischenergebnisse aus den Wirksamkeitsanalysen - insbesondere zu den GClb-RClb Vergleichen - von einem unabhängigen DSMB-Komitee begutachtet, welches die Studienergebnisse der Zwischenanalysen erst nach Abschluss der konfirmatorischen Analysen freigab.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Im Gegensatz zur Clb-Therapie handelt es sich sowohl bei der GClb als auch der RClb-Therapie um eine Kombination aus einer Chemotherapie mit einer Antikörpertherapie. Mit Ausnahme des 1. Zyklus sind die Modalitäten und Belastung des Patienten bei Verabreichung und Behandlungsintensität der GClb und RClb-Therapie als vergleichbar anzusehen (siehe 5).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle geplanten Analysen zu den primären und sekundären Zielkriterien wurden in einem Analyseplan spezifiziert, welcher vor Beginn der Stufe 1a Analyse erstellt wurde. Analysen zu den Basisdaten und Wirksamkeit wurden gemäß dem ITT-Prinzip auf Basis aller randomisierten Patienten (der entsprechenden Stufe) gemäß ihrer zugewiesenen Randomisierungsgruppe durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse für die PFS-Endpunkte war zusätzlich eine Per-protocol-Kohorte definiert. Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgten auf der Basis aller Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dabei wurden die Patienten gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. ***Analyse des primären Zielkriteriums gemäß Analyseplan:*** Der globale Test auf Unterschied zwischen den 3 Behandlungsarmen (Stufe 1a) erfolgt mittels eines 2-seitigen Log-Rank-Tests. Bei signifikantem Ergebnis können alle paarweisen Vergleiche auf dem nominalen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt werden. Mit dem Abschlusstestprinzip bestimmen sich die adjustierten p-Werte für die paarweise Vergleiche dann aus dem Maximum des p-Wertes des jeweiligen paarweisen Vergleichs und dem p-Wert des Abschlusstests. Alle paarweisen Vergleiche werden mittels 2-seitigen, nach Binet-Stadium stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Zusätzlich werden das mediane progressionsfreie Überleben und 95 % KI mit Hilfe von Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven geschätzt. Der Behandlungseffekt wird als Hazard Ratio mit 95 % Konfidenzintervallen dargestellt. Eine Beschreibung der Teststrategie in den einzelnen Zwischenanalysen inklusive nominaler Signifkanzniveaus ist in Spalte 7b beschrieben. Weitere unterstützende Analysen zur Robustheit der primären Analysen sind geplant, darunter unadjustierte Log-Rank-Tests und multivariate Cox-Regressionen zur Untersuchung des Einflusses von prognostischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Faktoren. ***Analyse der sekundären Zielkriterien gemäß Analyseplan:*** Alle statistischen Tests zu sekundären Zielkriterien werden deskriptiv auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Die statistische Inferenz sekundärer Endpunkte, die Überlebenszeitdaten wie z. B. Gesamtüberleben darstellen, erfolgt analog der zum primären Endpunkt. Keine statistischen Tests sind aufgrund des Verlusts der Randomisierung in der Subpopulation von Responder-Patienten für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Dauer des Ansprechens vorgesehen. Die Inzidenz von Ansprechraten werden mit Hilfe von Chi²-Tests mit einer Stetigkeitskorrektur nach Shouten untersucht. Zusätzliche werden für die Ansprechraten 95 % Pearson-Clopper-Konfidenzintervalle und für den (absoluten) Behandlungs-unterschied in den Ansprechraten 95 % Konfidenzintervalle nach Anderson-Hauck bestimmt. Zur Untersuchung des Einflusses prognostischer Faktoren sind explorative logistische Regressionen vorgesehen. Die Analyse aller anderen Endpunkte erfolgt auf rein deskriptiver Basis.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Deskriptive Subgruppenanalysen waren sowohl für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben als auch für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (IRC) und Ansprechraten vorgesehen. Dabei werden folgende Subgruppen betrachtet: Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre bzw. < 65 vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Binet-Stadium bei *Baseline*, CIRS *Score* bei *Baseline* (≤ 6 vs. > 6 Punkte), Kreatinin-*Clearance* bei *Baseline* (< 70 vs. ≥ 70 ml/min), ß2-Mikroglobulin bei *Baseline* (< 3,5 vs. ≥ 3,5 µg/ml), Immunglobulin VH Zytogenetik (17p, 12q, 11q, 13q, keine Abnormität), Zeit seit erster CLL-Diagnose (≤ 12, 13-24, > 24 Monate), FCγ und hohe zirkulierende Tumorlast (< 25 vs. ≥ 25 x 10^9 Zellen/L)
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patienten: GClb: 333 Patienten RClb: 330 Patienten Clb: 118 Patienten b) Tatsächlich Studienmedikation erhalten: GClb: 331 Patienten RClb: 326 Patienten, darunter 5 Patienten mit mind. 1 Dosis Obinutuzumab Clb: 116 Patienten c) in Analyse des primären Vergleiche: Globaler Test und Vergleich GClb und Clb (Stufe 1a): GClb: 238 Patienten RClb: 233 Patienten Clb: 118 Patienten Vergleich RClb und Clb (Stufe 1b): RClb: 233 Patienten Clb: 118 Patienten Vergleich GClb und RClb (Stufe 2): GClb: 333 Patienten RClb: 330 Patienten Die konfirmatorische Teststrategie endete bei der geplanten Zwischenanalyse nach 300 PFS-Ereignissen in den aggregierten GClb und RClb-Armen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle randomisierten Patienten wurden der ITT-Kohorte zugeordnet, d.h. kein randomisierter Patient wurde von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. Aus der Analyse der Sicherheitsdaten wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, welche keine Studienmedikation erhielten. Dies waren jeweils 2 Patienten im GClb- bzw. Clb-Arm und 4 Patienten im RClb-Arm.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	21.12.2009: erster Patient in Studie; Beginn Safety-Run-In-Phase 12.04.2010: erster randomisierter Patient Stufe 1 24.01.2012: letzter randomisierter Patient Stufe 1 04.07.2012: letzter randomisierter Patient Stufe 2 11.07.2012: Datenschnitt Stufe 1a Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10.08.2012: Datenschnitt Stufe 1b Analyse 09.05.2013: Datenschnitt Stufe 2 (Zwischen-/Final-)Analyse, Aktualisierung Stufe 1a/1b Resultate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010 Quelle: Dossier Nutzenbewertung Obinutuzumab – Modul 4A, Anhang 4-E [72]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Quelle: Dossier Nutzenbewertung Obinutuzumab – Modul 4A, Anhang 4-E [72]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1115-CA

Studie: PCYC-1115-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1115-CA [58]	A
Studienbericht PCYC-1115-CA [43]	B
Studienregister: clinicalTrials.gov: NCT01722487 [50] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2012-003967-23 [51] ICTRP: EudraCTR2012-003967-23 [52] PharmNet-Bund: EudraCTR2012-003967-23 [53]	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:
B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Bei der Studie PCYC-1115-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Bei der Studie PCYC-1115-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer in der Studie PCYC-1115-CA erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da die Endpunkte in unterschiedlichem Maße hiervon betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1115-CA ist somit als niedrig anzusehen

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Bei der Studie PCYC-1115-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B

Es war Studienteilnehmern möglich, bei IRC-bestätigter Krankheitsprogression aus dem Chlorambucil- in den Ibrutinib-Arm zu wechseln. Dieses *Cross-over* bedingt eine potenzielle Verzerrung des Endpunkts zuungsten von Ibrutinib.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Durch die Möglichkeit des Therapiewechsels ist jedoch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als hoch anzusehen ist.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: krankheitsbezogene Symptome

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *krankheitsbezogene Symptome* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Lebensqualität (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Bei der Studie PCYC-1115-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Lebensqualität* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für *Lebensqualität* als hoch anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D
Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1116-CA

Studie: PCYC-1116-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1116-CA [58]	A
Studienregister: clinicalTrials.gov NCT01724346 [54] Studienregister: clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2012-003968-44 [56]	B
Supplement Overall Survival Analysis Report [59]	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

Die Studie PCYC-1116-CA ist eine Extension-Studie der randomisierten kontrollierten Studie PCYC-1115-CA. Die Auswertung der Daten erfolgt auf Basis der in der Vorgängerstudie randomisierten ITT-Population, auch wenn die Studie PCYC-1116-CA selbst keine randomisierte Studie ist.

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:

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:

Die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren erfolgte in der Vorgängerstudie PCYC-1115-CA. Da die Analyse der Daten auf Basis der ITT-Population der Vorgängerstudie erfolgt, ist eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie PCYC-1116-CA handelt es sich um eine offene Erweiterungsstudie der Phase III

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie PCYC-1116-CA handelt es sich um eine offene Erweiterungsstudie der Phase III

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie PCYC-1116-CA handelt es sich um eine offene Erweiterungsstudie der Phase III

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Durch die Möglichkeit des Therapiewechsels ist jedoch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als hoch anzusehen ist.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMPLEMENT 1

Studie: COMPLEMENT 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht COMPLEMENT 1 [70]	A
Publikation Hillmen et al., 2015 [47]	B
Studienregister: clinicalTrials.gov: NCT00748189 [65] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR2008-004932-19 [66]	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Bei der Studie COMPLEMENT 1 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Bei der Studie COMPLEMENT 1 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer in der Studie COMPLEMENT 1 erfolgte computergestützt durch ein *Registration and Medication Ordering*-System (RAMOS, GSK's *Interactive Voice Response System* (IVRS))-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da die Endpunkte in unterschiedlichem Maße hiervon betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie COMPLEMENT 1 ist somit als niedrig anzusehen

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie COMPLEMENT 1 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Es wurden keine verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Die Studie PCYC-1115-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Es wurden keine verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Die Studie COMPLEMENT 1 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee (IRC) übermittelt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D, EORTC-QLQ-CLL16)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, C

Bei der Studie COMPLEMENT 1 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich von A und C ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Studie COMPLEMENT 1 wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Lebensqualität* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für *Lebensqualität* als hoch anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Die Studie COMPLEMENT 1 wurde in offenem Design durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie COMPLEMENT 1 wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL11

Studie: CLL11

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Goede et al., 2014 [46, 69]	A
Studienregister: clinicaltrials.gov: Stage 1a:NCT01010061 [61] Stage 1b: NCT01998880 [62] Stage 2: NCT02053610 [63] clinicaltrialsregister.eu: EudraCTR 2009-012476-28 [64] ICTRP: EUCTR2009-012476-28-DE [68]	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die Studie CLL11 ist in A und B als randomisiert beschrieben, es sind jedoch keine Hinweise zu entnehmen, ob die Randomisierung z. B. Computer gestützt erfolgte.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B

Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie CLL11 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie CLL11 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden randomisiert den Studienarmen zugeteilt. Weder die behandelnden Prüfärzte noch die Studienteilnehmer waren verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, erfolgt die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Da weder auf Studienebene Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, noch sonstige verzerrende Aspekte identifiziert wurden, ist das Verzerrungspotenzial der Studie CLL11 als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B
Bei der Studie CLL11 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

A, B

Es wechselten insgesamt 24 Studienteilnehmer der Chlorambucil-Gruppe in den Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm. Aufgrund des Cross-overs ist eine potenzielle Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms möglich. Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden nicht durchgeführt.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie CLL11 um eine open-label Studie handelt, wurden die Daten zum Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist auch hier ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich von A und B ergab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip, geht durch das *Cross-over* eine Überschätzung des Therapieeffekts im Chlorambucil-Arm einher. Dies ist zuungunsten von der Intervention und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als niedrig anzusehen und ist folglich mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (IRC erhoben)

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Die Studie CLL11 wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ein Abgleich von A und B ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B
Die Studie CLL11 wurde in offenem Design durchgeführt. Ansprechen auf die Therapie anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CLL11 wurde in offenem Design durchgeführt. Das Gesamtansprechen auf die Therapie wurde unverblindet erhoben und anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich von A und B ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Lebensqualität (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B
Bei der Studie CLL11 handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich von A und B ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Studie CLL11 wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Lebensqualität* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für *Lebensqualität* als hoch anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B
Die Studie CLL11 wurde in offenem Design durchgeführt.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die CLL11 wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: